

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bortezomib SUN 3,5 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal pulbriga sisaldab 3,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

Pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml subkutaanset süstelahust 2,5 mg bortesomiibi.

Pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml intravenooset süstelahust 1 mg bortesomiibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge kuni kollakasvalge lüofiliseeritud või paakunud pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bortezomib SUN on näidustatud monoteraapiana või kombinatsioonis pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini või deksametasooniga progresseeruva hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kelle raviks on rakendatud vähemalt 1 eelnevat raviskeemi ning kellele on juba tehtud vereloome tüvirakkude siirdamine või see on vastunäidustatud.

Bortezomib SUN kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga on näidustatud eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi suurte annustega kemoteraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Bortezomib SUN kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga on näidustatud induktsioonraviks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele sobib suurte annustega kemoteraapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Bortezomib SUN kombinatsioonis rituksimaabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga on näidustatud raviks eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Bortezomib SUN'iga peab alustama vähipatsientide ravi kogemusega arsti järelevalve all, kuid Bortezomib SUN'i tohib manustada ka kemoterapeutiliste ainete kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja. Bortezomib SUN'i tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja (vt lõik 6.6).

Annustamine progresseeruva hulgimüeloomi ravis (patsiendid, kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühel korral)

Monoteraapia

Bortezomib SUN manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravikuuriks. Patsientidele on soovitatav teostada 2 ravikuuri Bortezomib SUN'iga pärast täieliku ravivastuse kinnitamist. Nende patsientide puhul, kellel saavutatakse ravivastus, kuid mitte täielik remissioon, on soovitatav läbi viia kokku 8 ravikuuri Bortezomib SUN'iga. Bortezomib SUN'i järjestikuste annuste manustamise vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalgustamisel monoteraapia korral

Ravi Bortezomib SUN'iga tuleb katkestada mis tahes 3. raskusastme mittehematoloogilise või mis tahes 4. raskusastme hematoloogilise toksilisuse ilmnemisel, välja arvatud neuropaatia, nagu allpool näidatud (vt ka lõik 4.4).

Toksilisuse sümptomite lahenemisel võib Bortezomib SUN-ravi jätkata, vähendades annust 25% võrra (annuselt 1,3 mg/m² kuni 1,0 mg/m²-ni; annuselt 1,0 mg/m² kuni 0,7 mg/m²-ni). Kui toksilisuse nähud ei taandu või tekivad madalaima annuse kasutamisel uuesti, tuleb kaaluda Bortezomib SUN-ravi lõpetamist, välja arvatud juhtudel, kui ravist saadav kasu on selgelt suurem kaasuvast riskist.

Neuropaatilise valu ja/või perifeerne neuropaatia

Bortezomibi raviga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral on soovitatav annuse kohandamine tabeli 1 järgi (vt lõik 4.4). Patsientidel, kellel esines juba raviga seotud raske neuropaatia, võib Bortezomib SUN-ravi alustada vaid pärast hoolikat riski/kasu suhte hindamist.

Tabel 1: Soovitatav* annustamise kohandamine bortezomibi-raviga seotud neuropaatia esinemisel.

Neuropaatia raskusaste	Annuse kohandamine
1. aste (asümptomaatiline; süvakõõlusreflekside kadu või paresteesia), valu ega funktsioonihäireid ei esine.	Ei
1. aste koos kaasuva valuga või 2. aste (mõõdukad sümptomid; piiratud instrumentaalsed igapäevased tegevused (<i>Activities of Daily Living, ADL</i>)**)	Vähendada Bortezomib SUN annust kuni 1,0 mg/m ² -ni või Muuta Bortezomib SUN raviskeemi 1,3 mg/m ² -ni üks kord nädalas
2. aste koos kaasuva valuga või 3. aste (rasked sümptomid; piiratud enesehoolduse ADL***)	Katkestada Bortezomib SUN ravi kuni toksilisuse nähtude taandumiseni. Siis taasalgustada Bortezomib SUN ravi, vähendades annust kuni 0,7 mg/m ² -ni üks kord nädalas
4. aste (eluohtlikud tagajärjed; näidustatud on kiire sekkumine) ja/või raske autonoomne neuropaatia.	Lõpetada Bortezomib SUN ravi

* Põhineb annustamise kohandamisel hulgimüeloomi II ja III faasi uuringutes ja turuletulekujärgsel kogemusel. Astmete liigitus põhineb NCI üldistel toksilisuse kriteeriumitel CTCAE v 4.0.

** *Instrumentaalne ADL*: siia alla kuuluvad söögivalmistamine, riiete või toidukaupade ostmine, telefoni kasutamine, sularahaga arveldamine jne.

*** *Enesehoolduse ADL*: siia kuuluvad pesemine, riietumine ja lahtiriietumine, söömine, tualeti kasutamine, ravimite võtmine ja mitte voodihaige olemine.

Kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga

Bortezomib SUN'i manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiinna kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortezomib SUN'i järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Bortezomib SUN'i ravitsükli 4. päeval manustatakse pärast Bortezomib SUN süstimist 30 mg/m² pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini 1-tunnise intravenoosse infusioonina.

Sellist kombineeritud ravi võib teha kuni 8 tsükli, tingimusel, et patsient talub ravi ning haigus ei ole progresseerunud. Täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel jätkatakse ravi vähemalt 2 tsükli pärast täieliku ravivastuse esimesi tunnuseid, isegi juhul, kui selleks tuleb teha rohkem kui 8 ravitsükli. Ka neil patsientidel, kellel pärast 8 ravitsükli paraproteiini taseme langus jätkub, jätkatakse ravi, kuni see on talutav ning säilib ravivastus.

Lisainfot pegüleeritud liposomaalse doksorubiitsiini kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kombinatsioon deksametasooniga

Bortezomib SUN'i manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiina kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortezomib SUN'i järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Deksametasooni annus 20 mg manustatakse suukaudselt Bortezomib SUN'i ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval.

Patsientidel, kellel pärast 4 tsükli sellist kombineeritud ravi on saavutatud ravivastus või haiguse stabiliseerumine, jätkatakse sama kombinatsiooni manustamist veel maksimaalselt 4 täiendava tsükli jooksul.

Lisainfot deksametasooni kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuste kohandamised kombineeritud ravi korral progresseeruva hulgimüeloomiga patsientidel

Kombineeritud ravi korral toimub Bortezomib SUN'i annuste kohandamine vastavalt annuse muutmise juhiste, mida on kirjeldatud eespool monoteeraapia lõigus.

Annustamine eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele ei sobi hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon

Kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga

Bortezomib SUN manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena kombinatsioonis suukaudse melfalaani ja suukaudse prednisooniga, nagu on näidatud tabelis 2. Sellist 6-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Tsüklite 1...4 jooksul manustatakse Bortezomib SUN'i kaks korda nädalas, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. ja 32. päeval. Tsüklite 5...9 jooksul manustatakse Bortezomib SUN'i üks kord nädalas, 1., 8., 22. ja 29. päeval. Bortezomib SUN'i järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Nii melfalaan kui ka prednisoon tuleb manustada suukaudselt iga Bortezomib SUN'i ravitsükli esimese nädala 1., 2., 3. ja 4. päeval.

Sellist kombineeritud ravi manustatakse üheksa ravitsükli.

Tabel 2: Soovitatav Bortezomib SUN'i annustamine kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga

Bortezomib SUN kaks korda nädalas (tsüklid 1...4)												
Nädal	1				2		3	4		5		6
Bzmb (1,3 mg/m ²)	Päev 1	--	--	Päev 4	Päev 8	Päev 11	Ravivaba periood	Päev 22	Päev 25	Päev 29	Päev 32	Ravivaba periood
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Päev 1	Päev 2	Päev 3	Päev 4	--	--	Ravivaba periood	--	--	--	--	Ravivaba periood
Bortezomib SUN üks kord nädalas (tsüklid 5...9)												
Nädal	1				2		3	4		5		6
Bzmb (1,3 mg/m ²)	Päev 1	--	--	--	8. päev		Ravivaba periood	22. päev		29. päev		Ravivaba periood
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Päev 1	Päev 2	Päev 3	Päev 4	--		Ravivaba periood	--				Ravivaba periood

Bzmb = Bortezomib SUN; M = melfalaan, P = prednisoon

Annuste kohandamine ravi ajal ja ravi taasalustamine kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga

Enne uue ravitsükli alustamist:

- Trombotsüütide arv peab olema $\geq 70 \times 10^9/l$ ja absoluutne neutrofiilide arv (*Absolute neutrophil count* – ANC) peab olema $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Mittehematoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravieelse algtasemeni.

Tabel 3: Annustamise kohandamine järgnevate Bortezomib SUN ravitsükklite jooksul kombineeritud ravi korral melfalaani ning prednisooniga

Toksilisus	Annuse kohandamine või ravi edasilükkamine
<i>Hematoloogiline toksilisus tsükli jooksul</i> - Kui eelneva tsükli jooksul täheldatakse pikaajalist 4. astme neutropeeniat või trombotsütopeeniat või trombotsütopeeniat koos veritsusega	Kaaluda melfalaani annuse vähendamist 25% võrra järgmise tsükli ajal
- Kui trombotsüütide arv Bortezomib SUN'i annustamispäeval (välja arvatud 1. päeval) on $\leq 30 \times 10^9/l$ või ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$	Bortezomib SUN-ravi tuleb edasi lükata
- Kui mitmed Bortezomib SUN'i annused on jäänud tsükli jooksul manustamata (≥ 3 annust kaks korda nädalas manustamise korral või ≥ 2 annust üks kord nädalas manustamise korral)	Bortezomib SUN'i annust tuleb vähendada ühe annusetaseme võrra (annuselt $1,3 \text{ mg/m}^2$ annuseni 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annuseni $0,7 \text{ mg/m}^2$).
≥ 3 . astme mittehematoloogiline toksilisus	Bortezomib SUN-ravi tuleb edasi lükata kuni toksilisuse sümptomite taandumiseni 1. astmeni või ravieelse algtasemeni. Seejärel võib Bortezomib SUN'iga ravi uuesti alustada, kasutades üks tase madalamat annust (annuselt $1,3 \text{ mg/m}^2$ annusele 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annusele $0,7 \text{ mg/m}^2$). Bortezomibiiga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral tuleb Bortezomib SUN'i ravi peatada ja/või muuta nagu kirjeldatud tabelis 1.

Melfalaani ja prednisooni puudutava täiendava informatsiooni saamiseks lugege vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Annustamine eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine (induktsioonravi)

Kombinatsioonravi deksametasooniga

Bortezomib SUN'i manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses $1,3 \text{ mg/m}^2$ kehapiinna kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. Bortezomib SUN'i järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Deksametasooni annus 40 mg manustatakse suukaudselt Bortezomib SUN'i ravitsükli 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. ja 11. päeval.

Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsüklit.

Kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga

Bortezomib SUN'i manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiina kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 28-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 4-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks.

Bortezomib SUN'i järjestikuste annuste manustamise vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse bortezomiibi ravitsükli 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. ja 11. päeval.

Talidomiidi suukaudne annus 50 mg manustatakse päeval 1...14 ning taluvuse korral suurendatakse annust 100 mg-ni päeval 15...28 ja seejärel võib alates 2. tsüklist annust suurendada veel kuni 200 mg-ni ööpäevas (vt tabel 4).

Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsükli. Vähemalt osalise ravivastusega patsientidele on soovitatav manustada veel 2 ravitsükli.

Tabel 4: Annustamine Bortezomib SUN kombinatsioonravi korral eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele sobib vereloomete tiivirakkude siirdamine

Bzmb+ Dx	Tsükliid 1 kuni 4				
	Nädal	1	2	3	
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	Päevad 1, 4	Päevad 8, 11		Ravivaba periood
	Dx 40 mg	Päevad 1, 2, 3, 4	Päevad 8, 9, 10, 11		-
Bzmb+Dx+T	Tsükkel 1				
	Nädal	1	2	3	4
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	Päevad 1, 4	Päevad 8, 11	Ravivaba periood	Ravivaba periood
	T 50 mg	Ööpäevas	Ööpäevas	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Ööpäevas	Ööpäevas
	Dx 40 mg	Päevad 1, 2, 3, 4	Päevad 8, 9, 10, 11	-	-
	Tsükliid 2 kuni 4 ^b				
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	Päevad 1, 4	Päevad 8, 11	Ravivaba periood	Ravivaba periood
	T 200 mg ^a	Ööpäevas	Ööpäevas	Ööpäevas	Ööpäevas
	Dx 40 mg	Päevad 1, 2, 3, 4	Päevad 8, 9, 10, 11	-	-

Bzmb = Bortezomib SUN; Dx = deksametasoon; T = talidomiid

^a Alates 1. tsükli 3. nädalast suurendatakse talidomiidi annust 100 mg-ni, kuid ainult juhul, kui annus 50 mg oli hästi talutav, ja alates 2. tsükli 200 mg-ni, juhul kui annus 100 mg oli hästi talutav

^b Patsientidele, kellel pärast 4 ravitsükli on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, manustatakse kuni 6 ravikuuri.

Annuse kohandamine transplantatsiooniks sobivatele patsientidele

Bortezomib SUN'i annuse kohandamisel tuleb järgida monoteraapia korral kirjeldatud annuse kohandamise juhiseid.

Toksilisuse esinemisel tuleb Bortezomib SUN'i manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega lisaks kaaluda nende teiste ravimite annuste vastavat vähendamist, lähtudes ravimi omaduste kokkuvõtetes antud soovistest.

Annustamine eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidele

Kombinatsioonravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ja prednisooniga (BzmbR-CAP)

Bortezomib SUN'i manustatakse intravenoosse või subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiina kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 1., 4., 8. ja 11. päeval, millele järgneb 10-päevane puhkeperiood 12...21. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks. Soovitatav on teha kuus Bortezomib SUN'i ravitsükli, kuid patsientidele, kelle ravivastus dokumenteeritakse esmakordselt 6. tsükli ajal, võib teha veel kaks Bortezomib SUN'i ravitsükli. Bortezomib SUN'i järjestikuste annuste manustamise vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Järgmised ravimid manustatakse iga Bortezomib SUN'i 3-nädalase ravitsükli 1. päeval intravenoossete infusioonidena järgmistes annustes: rituksimab 375 mg/m², tsüklofosfamiid 750 mg/m² ja doksorubiin 50 mg/m².

Prednisooni manustatakse suukaudselt annuses 100 mg/m² iga Bortezomib SUN'i ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

Annuste kohandamine ravi ajal eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

Enne uue ravitsükli alustamist:

- trombotsüütide arv peab olema $\geq 100\,000$ rakku/ μ l ja absoluutne neutrofiilide arv (ANC) peab olema ≥ 1500 rakku/ μ l;
- luuüdi infiltraatidega või põrna sekvestratsiooniga patsientidel peab trombotsüütide arv olema $\geq 75\,000$ rakku/ μ l;
- hemoglobiin ≥ 8 g/dl;
- mittehematoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravieelse algtasemeni.

Bortezomib SUN'i ravi tuleb peatada, kui tekib mis tahes bortesomiibi raviga seotud ≥ 3 . raskusastme mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud neuropaatia) või ≥ 3 . raskusastme hematoloogiline toksilisus (vt ka lõik 4.4). Annuste kohandamise kohta vt tabel 5 allpool.

Hematoloogilise toksilisuse korral võib vastavalt kohalikule standardpraktikale manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivaid faktoreid. Kui ravitsükli manustamist on tulnud korduvalt edasi lükata, tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite profülaktilist kasutamist. Kliinilise sobivuse korral tuleb kaaluda trombotsütoopenia ravi trombotsüütide transfusiooniga.

Tabel 5: Raviaegne annuste kohandamine eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

Toksilisus	Annuste muutmine või ravi edasilükkamine
<i>Hematoloogiline toksilisus</i>	
- ≥ 3 . raskusastme neutroopenia palavikuga, 4. raskusastme neutroopenia, mis kestab üle 7 päeva, trombotsüütide hulk $< 10\,000$ rakku/ μ l	Bortezomib SUN-ravi tuleb edasi lükata kuni 2 nädala võrra, kuni patsiendi ANC on ≥ 750 rakku/ μ l ja trombotsüütide hulk on $\geq 25\,000$ rakku/ μ l. - Kui pärast Bortezomib SUN'i ärajätmist toksilisus ei taandu eespool defineeritud tasemeni, siis tuleb ravi Bortezomib SUN'iga lõpetada. - Kui toksilisus taandub, st patsiendi ANC on ≥ 750 rakku/μl ja trombotsüütide hulk on $\geq 25\,000$ rakku/μl, võib ravi Bortezomib SUN'iga uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt 1,3 mg/m² annuseni 1 mg/m² või annuselt 1 mg/m² annuseni 0,7 mg/m²).
- Kui Bortezomib SUN'i annustamise päeval (välja arvatud iga tsükli 1. päev) on trombotsüütide hulk $< 25\,000$ rakku/ μ l või ANC < 750 rakku/ μ l,	Ravi Bortezomib SUN'iga tuleb edasi lükata
≥ 3 . raskusastme mittehematoloogilised toksilised toimed, mis on tõenäoliselt seotud Bortezomib SUN raviga	Bortezomib SUN-ravi tuleb edasi lükata, kuni toksilisuse sümptomid on leevendunud vähemalt 2. raskusastmeni. Siis võib ravi Bortezomib SUN'iga uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt 1,3 mg/m ² annuseni 1 mg/m ² või annuselt 1 mg/m ² annuseni 0,7 mg/m ²). Ravi bortesomiibiga

	seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral tuleb ravi Bortezomib SUN'iga peatada ja/või muuta, nagu on kirjeldatud tabelis 1.
--	--

Lisaks tuleb meeles pidada, et kui Bortezomib SUN'i manustatakse kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega, siis tuleb toksilisuse ilmnemisel kaaluda ka nende ravimite annuste vähendamist, nagu on soovitatud vastavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Patsientide erirühmad

Eakad

Puuduvad andmed, mis tõendaksid annuse muutmise vajadust üle 65-aastastel hulgimüeloomi või mantelrakulise lümfoomiga patsientidel.

Puuduvad uuringud bortesomiibi kasutamise kohta eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga eakatel patsientidel, kellele sobib suurte annustega kemoterapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega. Seetõttu ei saa anda annustamissoovitusi selles populatsioonis.

Uuringus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel olid 42,9% bortesomiibi saanud patsientidest vanuses 65...74 eluaastat ja 10,4% vanuses ≥ 75 eluaastat. Mõlemad raviskeemid, nii BzmbR-CAP kui ka R-CHOP, olid ≥ 75 -aastastele patsientidele halvemini talutavad (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada ja neid tuleb ravida soovitatavate annustega. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustada Bortezomib SUN'i vähendatud annusega 0,7 mg/m² süste kohta esimese ravitsükli jooksul ning patsiendi taluvuse alusel võib kaaluda järgneva annuse suurendamist 1,0 mg/m²-ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m²-ni (vt tabel 6 ning lõigud 4.4 ja 5.2).

Tabel 6: Bortezomib SUN'i algannuse soovitatav modifitseerimine maksakahjustusega patsientidel

Maksakahjustuse aste*	Bilirubiini tase	SGOT (ASAT) tase	Algannuse modifitseerimine
Kerge	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Ei
	$> 1,0 \times \dots 1,5 \times \text{ULN}$	Iga tase	Ei
Mõõdukas	$> 1,5 \times \dots 3 \times \text{ULN}$	Iga tase	Esimese ravitsükli ajal vähendada Bortezomib SUN'i annust 0,7 mg/m ² -ni. Vastavalt patsiendi taluvusele kaaluda järgmiste tsüklite ajal annuse suurendamist 1,0 mg/m ² -ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m ² -ni.
Raske	$> 3 \times \text{ULN}$	Iga tase	

Lühendid: SGOT = seerumi glutamaat-oksaaläädikhape transaminaas;

ASAT = aspartaaminotransferaas; ULN = normi ülemine piirväärtus.

* NCI organpuudulikkuse töögrupi klassifikatsiooni alusel liigitatud maksakahjustus (kerge, mõõdukas, raske)

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²) ei mõjuta bortesomiibi farmakokineetikat, mistõttu ei ole neil patsientidel vajalik annust kohandada. On teadmata, kas raske neerukahjustus (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²) patsientidel, kes ei saa dialüüsravi, mõjutab bortesomiibi farmakokineetikat. Kuna dialüüs võib vähendada bortesomiibi sisaldust, tuleb Bortezomib SUN'i manustada pärast dialüüsi protseduuri (vt lõik 5.2).

Lapsed

Bortesomiibi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Bortezomib SUN on saadaval intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

Bortezomib SUN'i manustamisel ei tohi kasutada teistsuguseid manustamisteid. Intratekaalne manustamine on põhjustanud surmajuhtusid.

Intravenoosne süste

Bortezomib SUN'i manustamiskõlblikuks muudetud lahus manustatakse 3...5-sekundilise intravenoosse boolussüstena läbi perifeerse või tsentraalse intravenoosse kateetri; sellele järgneb loputus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Bortezomib SUN'i järjestikuste annuste manustamise vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Subkutaanne süste

Bortezomib SUN'i manustamiskõlblikuks muudetud lahus manustatakse subkutaanselt (vasemasse või paremasse) reide või kõhtu (vasakule või paremale). Lahus tuleb süstida subkutaanselt 45...90° nurga all. Et süsted õnnestuksid, tuleb süstekohti pidevalt vahetada.

Kui pärast Bortezomib SUN'i subkutaanset süstet esineb lokaalseid reaktsioone süstekohal, on edaspidi soovitatav kas manustada subkutaanselt madalama kontsentratsiooniga Bortezomib SUN'i lahust (3,5 mg bortesomiibi tuleb lahjendada kontsentratsioonini 1 mg/ml senise 2,5 mg/ml asemel) või minna üle intravenoossetele süstetele.

Kui Bortezomib SUN'i manustatakse kombinatsioonis teiste ravimitega, siis vaadake juhiseid nende ravimite manustamiseks vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, boori või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
Äge difuusne infiltratiivne pulmonaalne ja perikardiaalne haigus.

Kui Bortezomib SUN'i kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, vaadake nende ravimite omaduste kokkuvõtetest täiendavaid vastunäidustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui Bortezomib SUN'i kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, tuleb enne Bortezomib SUN-ravi alustamist tutvuda nende ravimite omaduste kokkuvõtetega. Kui kasutatakse talidomiidi, on vajalik pöörata erilist tähelepanu raseduse kindlakstegemisele ja sellest hoidumise nõuetele (vt lõik 4.6).

Intratekaalne manustamine

Bortesomiibi tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhte. Bortezomib SUN on mõeldud intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks. Bortezomib SUN'i ei tohi manustada intratekaalselt.

Gastrointestinaalne toksilisus

Ravi ajal bortesomiibiga esineb väga sageli gastrointestinaalset toksilisust, sh iiveldust, kõhulahtisust, oksendamist ja kõhukinnisust. Aeg-ajalt on kirjeldatud iileuse teket (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb kõhukinnisusega patsiente hoolikalt jälgida.

Hematoloogiline toksilisus

Ravi bortesomiibiga põhjustab väga sageli hematoloogilist toksilisust (trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia).

Uuringutes oli bortesomiibiga ravitud retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsientidel ja bortesomiibi ja rituksimaabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (BzmbR-CAP) ravitud eelnevalt ravimata MRL-ga patsientidel üheks kõige sagedasemaks hematoloogiliseks toksilisuseks mõõduv trombotsütopeenia. Trombotsüütide hulk oli madalaim iga bortesomiibi ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus ravieelsele tasemele järgmise tsükli alguseks. Kumulatiivse trombotsütopeenia juhte ei esinenud. Keskmine trombotsüütide hulga mõõdetud alampiir oli ligikaudu 40% trombotsüütide arvust enne ravi alustamist hulgimüeloomi monoteeraapia uuringutes ja 50% MRL uuringus. Kaugelearenenud müeloomiga patsientidel oli trombotsütopeenia raskusaste seotud ravieelse trombotsüütide arvuga: 90%-l 21-st patsiendist, kelle ravieelse trombotsüütide arv oli $< 75\,000/\mu\text{l}$, oli trombotsüütide arv uuringu ajal $\leq 25\,000/\mu\text{l}$, sealhulgas 14% patsientidel oli trombotsüütide arv $< 10\,000/\mu\text{l}$. Samas oli neil patsientidel, kelle ravieelse trombotsüütide arv oli $> 75\,000/\mu\text{l}$, oli ainult 14%-l 309-st patsiendist uuringu kestel trombotsüütide arv $\leq 25\,000/\mu\text{l}$.

MRL patsientidel (uuring LYM-3002) esines ≥ 3 . raskusastme trombotsütopeeniat suurema sagedusega (56,7% *versus* 5,8%) bortesomiibi ravirühmas (BzmbR-CAP) võrreldes mitte-bortesomiibi ravirühmaga (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon [R-CHOP]). Mõlemas ravirühmas oli üldine esinemissagedus samasugune iga raskusastme veritsuste puhul (6,3% BzmbR-CAP rühmas ja 5,0% R-CHOP rühmas) ja ka 3. või suurema raskusastme veritsuste puhul (BzmbR-CAP: 4 patsienti [1,7%]; R-CHOP: 3 patsienti [1,2%]). Trombotsüütide transfusiooni sai BzmbR-CAP rühmas 22,5% patsientidest, võrreldes 2,9%-ga R-CHOP rühmas.

Seoses bortesomiibi raviga on teatatud seedetrakti ja intratserebraalsetest veritsustest. Seepärast tuleb enne iga bortesomiibi annust määrata trombotsüütide hulk. Kui trombotsüütide hulk on $< 25\,000/\mu\text{l}$ või, juhul kui kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga on trombotsüütide hulk $\leq 30\,000/\mu\text{l}$, tuleb ravi bortesomiibiga katkestada (vt lõik 4.2). Ravist saadavat potentsiaalset kasu tuleb hoolikalt kaaluda, võrreldes seda võimalike ohtudega, eriti mõõduka või tõsise trombotsütopeenia ja verejooksuriski korral.

Ravi ajal bortesomiibiga tuleb teha regulaarselt täisvereanalüüse koos valgeverevalemiga, sh trombotsüütide arvu määramine. Kliinilise vajaduse korral tuleb kaaluda trombotsüütide transfusiooni (vt lõik 4.2).

MRL patsientidel täheldati mõõduvat neutropeeniat, mis tsüklike vahelisel ajal taandus ning neil ei esinenud kumulatiivset neutropeeniat. Neutrofiilide hulk oli väikseim iga bortesomiibi ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus algtasemeni järgmiseks ravitsükliks. Uuringus LYM-3002 said toetusravi kolooniaid stimuleeriva faktoriga 78% patsientidest BzmbR-CAP harus ja 61% patsientidest R-CHOP harus. Kuna neutropeenilistel patsientidel on suurem infektsioonide risk, siis tuleb neid jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ja kõrvalekallete tekkimisel kohe ravida. Hematoloogilise toksilisuse korral võib vastavalt kohalikule standardpraktikale manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivaid faktoreid.

Kui ravitsüklike manustamist on tulnud korduvalt edasi lükata, tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite profülaktilist kasutamist (vt lõik 4.2).

Herpes zosteri viiruse reaktiveerumine

Bortesomiibiga ravi saavatel patsientidel on soovitatav kasutada viirusevastast profülaktikat. III faasi uuringus eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel oli *herpes zosteri* reaktiveerumise üldine esinemissagedus suurem bortesomiibi+melfalaani+prednisooni ravi saanud patsientide seas võrreldes melfalaani+prednisooni ravi saanutega (vastavalt 14% *versus* 4%).

MRL patsientidel (uuring LYM-3002) oli *herpes zosteri* infektsiooni esinemissagedus BzmbR-CAP harus 6,7% ja R-CHOP harus 1,2% (vt lõik 4.8).

B-hepatiidi viiruse (Hepatitis B Virus, HBV) reaktiveerumine ja infektsioon

Bortesomiibi kasutamisel koos rituksimabiga tuleb HBV infektsiooni riskiga patsientidel enne ravi alustamist alati teha HBV sõeluuring. B-hepatiidi kandjaid ja anamneesis B-hepatiidi diagnoosiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni kliiniliste ja laboratoorsete nähtude suhtes nii ravi ajal kui ka pärast ravi bortesomiibi ja rituksimabi kombinatsiooniga. Kaaluda tuleb viirusevastast profülaktikat. Rohkem infot vt rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Bortesomiibiga ravitud patsientidel on väga harvadel juhtudel teatatud teadmata põhjusel tekkinud John Cunninghami (JC) viirusinfektsioonist, mis põhjustas PML-i ja surma. Patsiendid, kellel diagnoositi PML, olid eelnevalt või samaaegselt saanud immunosupressiivset ravi. Enamik PML-i juhtudest diagnoositi 12 kuu jooksul pärast esimese bortesomiibi annuse manustamist. Patsiente tuleb regulaarselt kontrollida mistahes uute või süvenenud neuroloogiliste sümptomite ja nähtude suhtes, mis võivad viidata PML-ile, arvestades selle võimalusega KNS-i probleemide diferentsiaaldiagnostikas. Kui kahtlustatakse PML-i diagnoosi, tuleb patsient suunata PML-ile spetsialiseerunud eriarsti juurde ning alustada asjakohaste PML-i diagnostikavõtete rakendamist. PML-i diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

Perifeerne neuropaatia

Ravi bortesomiibiga põhjustab väga sageli perifeerset neuropaatiat, mis on peamiselt sensoorset tüüpi. Siiski on teateid ka raske motoorse neuropaatia kohta, mis on esinenud nii koos sensoorse perifeerse neuropaatiaga kui ka eraldi. Perifeerse neuropaatia sagedus suureneb ravi algul ning kõige sagedamini on seda esinenud 5. tsükli ajal.

Patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida neuropaatia nähtude suhtes, nagu põletustunne, hüper- või hüpoteesia, paresteesia, ebamugavustunne, neuropaatiline valu või nõrkus.

III faasi uuringus, milles võrreldi intravenoosselt *versus* subkutaanselt manustatud bortesomiibi, oli ≥ 2 . astme perifeersete neuropaatiade esinemissagedus subkutaansete süstete rühmas 24% ja intravenoossete süstete rühmas 41% ($p = 0,0124$). ≥ 3 . astme perifeerne neuropaatia esines subkutaansete süstete rühmas 6% patsientidest võrreldes 16%-ga intravenoosse ravi rühmas ($p = 0,0264$). Kõigi astmete perifeersete neuropaatiade esinemissagedus intravenoosselt manustatud bortesomiibi rühmas oli varasemates intravenoosselt manustatud bortesomiibi uuringutes madalam kui uuringus MMY-3021.

Uute perifeersete neuropaatia nähtude ilmnemisel või olemasolevate süvenemisel tuleb antud seisundit neuroloogilisest aspektist hinnata ning vajadusel muuta annust ja manustamisskeemi või minna üle subkutaansele manustamisele (vt lõik 4.2). Neuropaatia leevendamiseks rakendati toetavat ravi ja teisi ravimeetmeid.

Patsientide puhul, kes saavad bortesomiibi kombinatsioonis ravimitega, mis võivad põhjustada neuropaatiat (nt talidomiid), tuleb kaaluda varajast ja regulaarset jälgimist ravist tingitud neuropaatiliste sümptomite suhtes koos neuroloogilise seisundi hindamisega ning vastavalt tulemustele kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Lisaks perifeersele neuropaatiale võib esineda ka autonoomne neuropaatia selliste kõrvaltoimetega nagu posturaalne hüpotensioon ja raske kõhukinnisus koos iileusega. Teave autonoomse neuropaatia tekkest ja selle seotusest loetletud kõrvaltoimetega on piiratud.

Krambihood

Krambihoogude teket on aeg-ajalt kirjeldatud patsientidel, kel eelnevalt ei ole esinenud krambihooge ega epilepsiat.

Ravi ajal tuleb ettevaatusega suhtuda patsientidesse, kel esinevad riskifaktorid krambihoogude tekkeks.

Hüpotensioon

Ravi ajal bortesomiibiga on sageli täheldatud ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni. Enamus kõrvaltoimetest on olnud kerge kuni keskmise raskusega ning esinenud kogu ravikuuri ajal. Patsientidel, kellel intravenoosselt süstitava bortesomiibi ravi ajal ilmnes ortostaatiline hüpotensioon, polnud seda enne bortesomiibi ravi kirjeldatud. Enamus patsientidest vajab ortostaatilise hüpotensiooni ravi. Vähestel ortostaatilise hüpotensiooniga patsientidest esines minestamist. Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni teke ei olnud akuutselt seotud bortesomiibi boolussüstega. Selle kõrvaltoime tekkemehhanism ei ole teada, kuigi see võib osaliselt olla seotud autonoomse neuropaatiaga. Autonoomne neuropaatia võib olla seotud bortesomiibiga või võib bortesomiib süvendada juba kaasuvana esinevat häiret nagu diabeetiline või amüloidne neuropaatia. Ravi ajal tuleb ettevaatusega suhtuda patsientidesse, kelle anamneesis esineb minestamisi teadaolevalt vererõhku langetavate ravimite kasutamisel või kes on dehüdreeritud kõhulahtisuse või oksendamise tõttu. Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni ravi seisneb muuhulgas antihüpertensiivsete ravimite annuse kohandamises, patsiendi rehüdreerimises või mineralokortikosteroidide ja/või sümpatomimeetikumide manustamises. Patsiente tuleb nõustada meditsiinilist abi otsima, kui neil tekib pearinglus, joobnud tunne või minestushoog.

Pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (PRES)

Bortesomiibi saavatel patsientidel on teatatud pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) juhtudest. PRES on harvaesinev, pöörduv, kiirelt välja kujunev neuroloogiline seisund, mille puhul võivad esineda krambid, hüpertensioon, peavalu, letargia, segasus, pimedus ja teised nägemis- ja neuroloogilised häired. Diagnoosi kinnitamiseks kasutatakse aju skaneeringut, eelistatult magnetresonantstomograafiat (MRT). Patsientidel, kellel tekib PRES, tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

Südamepuudulikkus

Ravi ajal bortesomiibiga on kirjeldatud ägeda südame paispuudulikkuse teket või süvenemist ja/või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni taasvähenemist. Vedelikupeetus võib olla soodustav tegur südamepuudulikkuse sümptomite tekkel. Patsiente, kes põevad mõnd südamehaigust või kellel esinevad südamehaiguse riskifaktorid, tuleb hoolikalt jälgida.

Muutused elektrokardiogrammil

Kliinilistes uuringutes on esinenud üksikjuhtudel QT-intervalli pikenemist, kuid põhjuslikku seost pole kindlaks tehtud.

Kopsufunktsiooni häired

Bortesomiibi tarvitavatel patsientidel on harva esinenud teadmata etioloogiaga ägeda difuusse infiltratiivse kopsuhaiguse juhtumeid nagu pneumoniit, interstitsiaalne pneumoonia, kopsu infiltratsioon ja ägeda respiratoorse distressi sündroom (ARDS) (vt lõik 4.8). Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist on soovitatav teha rindkere röntgenpilt, et saada lähteandmed võimalike ravijärgsete kopsumuutuste hindamiseks.

Uute pulmonaalsete sümptomite (sh köha ja düspnoe) tekkimisel või olemasolevate sümptomite süvenemisel tuleb koheselt hinnata sümptomaatikat ja rakendada sobiv ravi. Enne ravi jätkamist bortesomiibiga tuleb hinnata kasu/riski suhet.

Kliinilises uuringus manustati kahele (kahest) ägenenud akuutse müelogeense leukeemiaga patsiendile 24 tunni jooksul püsiinfusioonina suures annuses tsütarabiini (2 g/m^2 ööpäevas) koos daunorubiini ja bortesomiibiga ning need patsiendid surid ARDS-i tõttu ravi varajases staadiumis. Uuring lõpetati. Seega ei ole taoline spetsiifiline režiim soovitatav, kus samaaegselt manustatakse 24 tunni jooksul suures annuses püsiinfusioonina tsütarabiini (2 g/m^2 ööpäevas).

Neerukahjustus

Hulgimüeloomi korral on renaalsed tüsistused sagedased. Neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Bortesomiib metaboliseerub maksaensüümide vahendusel. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel on ekspositsioon bortesomiibile suurenenud; neid patsiente tuleb ravida bortesomiibi vähendatud annustega ning jälgida hoolikalt toksiliste toimete suhtes (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni häired

Harva on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest patsientidel, kes saavad bortesomiibi ja samaaegselt manustatavaid ravimeid ja kellel on tõsiseid kaasuvaid haigusi. Lisaks on kirjeldatud järgmisi maksafunktsiooni häireid: maksaensüümide aktiivsuse tõus, hüperbilirubineemia ja hepatiit. Need reaktsioonid võivad taanduda ravi katkestamisel bortesomiibiga (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom

Kuna bortesomiib on tsütotoksiline ravim ja võib kiirelt hävitada pahaloomulisi plasmarakke ja MRL rakke, on võimalik tuumori lüüsi sündroomiga seotud tüsistuste teke. Tuumori lüüsi sündroomi risk on suurem patsientidel, kel enne ravi esineb kaugelearenenud kasvajaoline protsess. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid.

Samaaegselt manustatavad ravimid

Hoolikalt on vaja jälgida patsiente, kellele samaaegselt bortesomiibiga manustatakse tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid. Ettevaatlik tuleb olla bortesomiibi kombineerimisel CYP3A4 või CYP2C19 substraatidega (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid, on vaja kontrollida, et maksafunktsioon oleks normis ning nede ravimisel tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5).

Potentsiaalsed immuunkompleksidega seotud reaktsioonid

Harva on esinenud potentsiaalselt immuunkompleksidega seotud reaktsioone, nagu seerumtõve sarnane reaktsioon, lööbega polüartriit ja proliferatiivne glomerulonefriit. Tõsise reaktsiooni ilmnemisel tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud on näidanud, et bortesomiib on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 nõrk inhibiitor. Kuna bortesomiib metaboliseerub CYP2D6 vahendusel vaid vähesel määral (7%), siis CYP2D6 ensüümi madala aktiivsuse korral (nn aeglastel metaboliseerijatel) ei suurene eeldatavasti bortesomiibi sisaldus organismis.

Ravimite vastastikuse koostoime uuring, mis hindas tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näitas bortesomiibi AUC keskmist suurenemist 35% (CI90% [1,032...1,772]) ja põhines 12 patsiendi andmetel. Seetõttu peab patsiente hoolikalt jälgima, kui bortesomiibi manustatakse koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, ritonaviir).

Ravimite vastastikuse koostoime uuringus, mis hindas tugevatoimelise CYP2C19 inhibiitori omeprasooli toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), ei täheldatud olulist toimet bortesomiibi farmakokineetikale, uuring põhines 17 patsiendi andmetel.

Ravimite vastastikuse koostoime uuringus, milles hinnati rifampitsiini, tugeva CYP3A4 indutseerija toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näidati 6 patsiendi andmetel bortesomiibi AUC keskmist vähenemist 45%. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada bortesomiibi koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal ja naistepunaürt), sest ravimi toime võib väheneda.

Samas ravimite vastastikuse koostoime uuringus, milles hinnati deksametasooni toimet (nõrgem CYP3A4 indutseerija) bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), ei esinenud 7 patsiendilt saadud andmete alusel olulist toimet bortesomiibi farmakokineetikale.

Ravimite vastastikuse koostoime uuring, mis põhines 21 patsiendi andmetel ja hindas melfalaani-prednisooni toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näitas bortesomiibi keskmise AUC suurenemist 17% võrra. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Kliinilistes uuringutes on diabeeti põdevatel patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid, aeg-ajalt ja sageli kirjeldatud hüpo- ja hüperglükeemia teket. Patsiendid, kes kasutavad suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid, võivad bortesomiibiga ravi ajal vajada hoolikat veresuhkru taseme jälgimist ning diabeediravimite annuste kohandamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

kontratseptsioon meestel ja naistel

Bortesomiibi võimaliku genotoksilisuse tõttu (vt lõik 5.3) peavad fertiilses eas naised kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ja vältima rasestumist ravi ajal Bortezomib SUN'ga ja 8 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ja neil on soovitatav mitte eostada last Bortezomib SUN saamise ajal ja 5 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 5.3).

Rasedus

Kliinilised andmed bortesomiibi kasutamisest raseduse ajal puuduvad. Bortesomiibi teratogeenne potentsiaal ei ole täielikult teada.

Mittekliinilistes uuringutes rottide ja küülikutega ei põhjustanud bortesomiib maksimaalsetes emasloomale talutavates annustes embrüo/loote arenguhäireid. Loomkatseid bortesomiibi toime kohta sünnitusele ja postnataalsele arengule läbi ei viidud (vt lõik 5.3). Bortesomiibi tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi bortesomiibiga.

Kui bortesomiibi manustatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ravi ajal, tuleb teda teavitada võimalikest riskidest lootele.

Talidomiid on teadaolevalt inimesele teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskeid eluohtlikke sünnidefekte. Talidomiid on vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, v.a juhul, kui talidomiidi rasedusest hoidumise programmi kõik tingimused on täidetud. Patsiendid, kes saavad bortesomiibi kombinatsioonis talidomiidiga peavad kinni pidama talidomiidi rasedusest hoidumise programmist. Täiendavat teavet vt talidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Imetamine

Ei ole teada, kas bortesomiib eritub rinnapiima. Kuna ravim võib rinnaga toidetavale imikule tõsiseid kõrvaltoimeid põhjustada, tuleb bortesomiib-ravi ajal rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Bortesomiibiga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3). Bortesomiibi võimaliku genotoksilisuse tõttu (vt lõik 5.3) peavad meespatsiendid enne ravi alustamist paluma konsultatsiooni sperma konserveerimise suhtes ja fertiilses eas naised peavad paluma konsultatsiooni munarakkude krüokonserveerimise suhtes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bortesomiib võib mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Bortesomiib võib väga sageli põhjustada väsimust, sageli pearinglust, aeg-ajalt sünnikoopi, sageli ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni ja nägemise ähmaseks muutumist. Seetõttu tuleb patsientidel

olla ettevaatlik masinate käsitsemisel või autojuhtimisel ning selliste sümptomite esinemisel ei ole neil soovitatav juhtida autot ega käsitseda masinaid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ravi ajal bortesomiibiga on aeg-ajalt teatatud tõsistest kõrvaltoimetest, mille hulka kuuluvad südamepuudulikkus, tuumori lüüsi sündroom, pulmonaalne hüpertensioon, pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom, äge difuusne infiltratiivne kopsuhaigus ja harvadel juhtudel autonoomne neuropaatia. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks bortesomiibiga ravi ajal on iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, väsimus, pürektsia, trombotsütopeeniat, aneemia, neutropeeniat, perifeerne neuropaatia (sh sensoorne), peavalu, paresteesia, vähenenud söögiisu, düspnoe, lööve, *herpes zoster* ja müalgia.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Hulgimüeloom

Tabelis 7 on esitatud kõrvaltoimed, millel oli uuringu läbiviijate hinnangul vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos bortesomiibi kasutamisega. Kõrvaltoimed on saadud 5476 patsiendi koondandmetest, kellest 3996 patsienti said raviks bortesomiibi annuses 1,3 mg/m² ja toodud tabelis 7. Kokku manustati bortesomiibi hulgimüeloomi raviks 3974 patsiendile.

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Sagedused on määratletud järgmiselt. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabeli 7 loomisel lähtuti MedDRA versioonist 14.1.

Lisatud on ka turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei esinenud.

Tabel 7: Kõrvaltoimed, mis esinesid kliinilistes uuringutes bortesomiibi'ga ravi saanud hulgimüeloomiga patsientidel, ning kõik turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed, sõltumata näidustusest[#]

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	<i>Herpes zoster</i> (sh dissemineeritud & silma), kopsupõletik*, <i>Herpes simplex</i> *, seeninfektsioon*
	Aeg-ajalt	Infektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, viirusinfektsioonid*, sepsis (sh septiline šokk)*, bronhopneumoonia, herpesviirusinfektsioon*, herpesmeningoentsefaliit [#] , baktereemia (sh stafülokokk), odraiva, gripp, tselluliit, instrumendiga seotud infektsioon, nahainfektsioon*, kõrvainfektsioon*, stafülokokkinfektsioon, hambainfektsioon*
	Harv	Meningiit (sh bakteriaalne), Epstein-Barri viirusinfektsioon, genitaalherpes, tonsilliit, mastoidiit, viirusjärgse kurnatuse sündroom
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Harv	Pahaloomuline kasvaja, plasmotsütaarne leukeemia, neeruraku kartsinoom, tuumori, fungoidne mükoos, healoomuline kasvaja*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeeniat*, neutropeeniat*, aneemia*
	Sage	Leukopeenia*, lümfopeeniat*

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia*, febrilne neutropeenia, koagulopaatia*, leukotsütoos*, lümfadenopaatia, hemolüütiline aneemia [#]
	Harv	Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, trombotsütoos*, hüperviskoossuse sündroom, MK trombotsüütide häire, trombootiline mikroangiopaatia (sh trombotsütopeeniline purpur) [#] , MK verehäire, hemorraagiline diatees, lümfotsütaarne infiltratsioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödeem [#] , ülitundlikkus*
	Harv	Anafülaktiline šokk, amüloidoos, III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Cushingi sündroom*, hüpertüreoidism*, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom
	Harv	Hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Dehüdratsioon, hüpokaleemia*, hüponatreemia*, vere glükoosisisalduse kõrvalekalded*, hüpokaltseemia*, ensüümide kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom, kasvuhäired*, hüpomagneseemia*, hüpofosfateemia*, hüperkaleemia*, hüperkaltseemia*, hüpernatreemia*, kusihahe sisalduse kõrvalekalded*, suhkurtõbi*, vedelikupeetus
	Harv	Hüpermagneseemia*, atsidoos, elektrolüütide tasakaalu häired*, vedeliku ülekoormus, hüpokloreemia*, hüповoleemia, hüperkloreemia*, hüperfosfateemia*, metaboolne häire, B-vitamiini kompleksi puudus, B ₁₂ -vitamiini puudus, podagra, söögiisu suurenemine, alkoholitalumatus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Meeleolu häired ja kõrvalekalded*, ärevushäire*, unehäired ja kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Vaimne häire*, hallutsinatsioonid*, psühhootiline häire*, segasus*, rahutus
	Harv	Suitsiidimõtted*, kohandumishäire, deliirium, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Neuropaatiad*, perifeerne sensoorne neuropaatia, düsesteesia*, neuralgia*
	Sage	Motoorne neuropaatia, teadvuskadu (sh minestus), peeringlus*, düsgeusia*, letargia, peavalu*
	Aeg-ajalt	Treemor, perifeerne sensorimotoorne neuropaatia, düskineesia*, tserebellaarsed koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired*, mälukaotus (v.a dementsus)*, entsefalopaatia*, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom [#] , neurotoksilisus, krambivalmidus*, post-herpeetiline neuralgia, kõnehäire*, rahutute jalgade sündroom, migreen, ishias, tähelepanuhäire, ebanormaalsed refleksid*, parosmia
	Harv	Ajuverejooks*, intrakraniaalne hemorraagia (sh subarahnoidaalne)*, ajuturse, transitoorse isheemia hoog, kooma, autonoomse närvisüsteemi tasakaalu häire, autonoomne neuropaatia, kraniaalnärvi

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		halvatus*, paralüüs*, parees*, presüinkoop, ajutüve sündroom, tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, seljaaju kompressioon, MK kognitiivne häire, motoorse funktsiooni häire, MK närvisüsteemi häire, radikuliit, süljevool, hüpotoonia, Guillain-Barré sündroom [#] , demüeliniseeriv polüneuropaatia [#]
Silma kahjustused	Sage	Silma turse*, nägemishäired*, konjunktiviit*
	Aeg-ajalt	Silmaverejooks*, silmalau infektsioon*, rahetera [#] , blefariit [#] , silmapõletik*, diploopia, kuivsilmsus*, silmaärritus*, silmavalu, suurenenud pisaravool, eritis silmast
	Harv	Sarvkesta kahjustus*, eksoftalmia, retiniit, skotoomid, MK silmakahjustus (sh silmalau), omandatud dakrüoadeniit, fotofoobia, fotopsia, optiline neuropaatia [#] , nägemiskahjustus erinevas astmes (kuni pimeduseni*)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus*
	Aeg-ajalt	Düsakuusia (sh tinnitus)*, kuulmiskahjustus (kuni kurtuseni, k.a.), ebamugavustunne kõrvas*
	Harv	Kõrva verejooks, vestibulaarne neuroniit, MK kõrva kahjustus
Südame häired	Aeg-ajalt	Südame tamponaad [#] , kardiopulmonaarne seiskus*, südame fibrillatsioon (sh atriaalne), südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, arütmia*, tahhükardia*, palpitatsioonid, stenokardia, perikardiit (sh perikardi efusioon)*, kardiomüopaatia*, ventrikulaarne funktsioonihäire*, bradükardia
	Harv	Kodade laperdus, müokardiinfarkt*, atrioventrikulaarne blokaad*, kardiovaskulaarne häire (nt kardiogeenne šokk), <i>torsade de pointes</i> , ebastabiilne stenokardia, südameklapirikked*, pärgarterite puudulikkus, siinuseseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon, hüpertensioon*
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne tüsistus [#] , süvaveenitromboos*, hemorraagia*, tromboflebiit (sh pindmine), vereringe kollaps (sh hüpovoleemiline šokk), flebiit, õhetus*, hematoom (sh perirenaalne)*, perifeersed vereringehäired*, vaskuliit, hüpereemia (sh silmades)*
	Harv	Perifeerne emboolia, lümfödeem, kahvatus, erütromelalgia, vasodilatatsioon, veeni värvuse muutus, venoosne puudulikkus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, ninaverejooks, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, köha*
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia, pleuraefusioon, kopsuturse (sh akuutne), kopsu alveolaarne hemorraagia [#] , bronhospasm, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus*, hüpokseemia*, hingamisteede kongestioon*, hüpoksia, pleuriit*, luksumine, nohu, düsfoonia,

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		vilisev hingamine
	Harv	Hingamispuudulikkus, äge respiratoorse distressi sündroom, apnoe, pneumotooraks, atelektaas, pulmonaarne hüpertensioon, hemoptüüs, hüperventilatsioon, ortopnoe, pneumoniit, respiratoorne alkaloos, tahhünoe, kopsufibroos, bronhiaalsed häired*, hüpokapnia*, interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuinfiltiraat, pigistus kurgus, kurgu kuivus, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, kurguärritus, ülemiste hingamisteede kõhasündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus- ja oksendamissümptomid*, kõhulahtisus*, kõhukinnisus
	Sage	Seedetrakti verejooks (sh limaskestast)*, düspepsia, stomatiit*, kõhupuhitus, suu- ja neelvalu*, kõhuvalu (sh seedetrakti ja põrna valu)*, suu kahjustus*, meteorism
	Aeg-ajalt	Pankreatiit (sh krooniline)*, veriokse, huulte turse*, seedetrakti obstruktsioon (sh peensoole obstruktsioon, iileus)*, ebamugavustunne kõhus, suuhaavandid*, enteriit*, gastriit*, igemete veritsus, gastroösofageaalne reflukshaigus*, koliit (sh <i>Clostridium difficile</i> koliit)*, isheemiline koliit*, seedetrakti põletik*, düsfaagia, ärritunud soole sündroom, MK seedetrakti häire, katt keelel, seedetrakti motiilsuse häire*, süljenäärme kahjustus*
	Harv	Äge pankreatiit, peritoniit*, keeleturse*, astsiit, ösofagiit, keiliit, roojapidamatus, anaalsfinkteri atoonia, fekaloom*, seedetrakti haavandumine ja perforatsioon*, igemete hüpertroofia, megakoolon, eritis pärasoolest, villide teke suus ja neelus*, huulte valu, periodontiit, anaalfissuur, sooletegevuse muutus, proktalgia, ebanormaalne väljaheide
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksaensüümide kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Maksatoksilisus (sh maksakahjustus), hepatiit*, kolestaas
	Harv	Maksapuudulikkus, hepatomegalia, Budd-Chiari sündroom, tsütomegaloviirus-hepatiit, maksaverejooks, kolelitiaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve*, kihelus*, erüteem, kuiv nahk
	Aeg-ajalt	Multiformne erüteem, urtikaaria, akuutne febriilne neutrofiilne dermatoos, toksiline nahalööve, toksiline epidermise nekrolüüs [#] , Stevensi-Johnsoni sündroom [#] , dermatiit*, juuste kahjustused*, petehhiad, ekhümoos, nahakahjustus, purpur, naha mass*, psoriaas, hüperhidroos, öine higistamine, lamatishaavand [#] , akne*, villid*, pigmentatsioonihäire*
	Harv	Nahareaktsioon, Jessneri lümfotsütaarne infiltratsioon, palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom, subkutaanne hemorraagia, retikulaarne varikoos, naha induratsioon, paapulid, valgustundlikkusreaktsioon, seborröa, külm higi, MK

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		nahakahjustus, erütroos, nahahaavand, küünte kahjustused
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihask-skeleti valu*
	Sage	Lihasspasmid*, valu jäsemetes, lihasnõrkus
	Aeg-ajalt	Lihastõmbelused, liigese turse, artriit*, liigese jäikus, müopaatid*, raskustunne
	Harv	Rabdomüolüüs, temporomandibulaarse liigese sündroom, fistul, liigese efusioon, valu lõualuus, luukahjustus, lihas-skeleti ja sidekoe infektsioonid ja põletikud*, sünoviaalne tsüst
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerukahjustus*
	Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, krooniline neerupuudulikkus*, kuseteede infektsioon*, kuseteede nähud ja sümptomid*, hematuuria*, uriinipeetus, mikturitsiooni häire*, proteiinuuria, azoteemia, oliguuria*, pollakisuuria
	Harv	Kusepõie ärritus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Tupeverejooks, genitaalide valu*, erektsioonihäire
	Harv	Testikulaarne häire*, prostatiit, rinnanäärme häire naistel, epididümaalpiirkonna hellus, epididümiit, vaagnapiirkonna valu, haavandid hääbemeapiirkonnas
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	Harv	Aplaasia, seedetrakti väärareng, ihtüoos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreksia*, kurnatus, jõuetus
	Sage	Ödeem (sh perifeerne), külmavärinad, valu*, halb enesetunne*
	Aeg-ajalt	Üldise füüsilise tervise halvenemine*, näo turse*, süstekoha reaktsioon*, limaskesta kahjustus*, valu rinnus, kõnnaku häire, külmatunne, ekstrasatsioon*, kanüüliga seotud tüsistused*, janutunde muutused*, ebamugavustunne rinnus, kehatemperatuuri muutuste tunnetamine*, süstekoha valu*
	Harv	Surm (sh äkksurm), hulgiorganpuudulikkus, süstekoha verejooks*, song (sh <i>hernia hiatus</i>)*, aeglustunud paranemine*, põletik, flebiit süstekohal*, hellus, haavand, ärrituvus, südamega mitte seotud valu rinnus, kanüülikoha valu, võõrkehatus
Uuringud	Sage	Kehakaalu vähenemine
	Aeg-ajalt	Hüperbilirubineemia*, kõrvalekalded proteinogrammis*, kehakaalu suurenemine, kõrvalekalded vereanalüüsides*, C-reaktiivse valgu tõus
	Harv	Kõrvalekalded veregaaside sisalduses*, kõrvalekalded elektrokardiogrammil (sh QT intervalli pikenemine)*, INR-i kõrvalekalded*, mao pH langus, trombotsüütide agregatsiooni aktiveerumine, troponiin I taseme tõus, viiruse tuvastamine ja seroloogia*, kõrvalekalded uriinianalüüsis*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Kukkumine, põrutus
	Harv	Transfusiooni reaktsioon, luumurrud*, külmavärinad*, näo vigastus, liigesevigastus*,

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		põletused, latseratsioonid, protseduurivalu, kiirituskahjustused*
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid	Harv	Makrofaagide aktiveerumine

MK = mujal klassifitseerimata

* Tähistab termineid, mis hõlmavad rohkem kui ühte MedDRA eelisteminit

Turuletulekujärgsed teated, sõltumata näidustusest

Mantelrakuline lümfoom (MRL)

Bortesomiibi ohutusprofiil 240-l MRL patsiendil, kes said ravi bortesomiibiga annuses 1,3 mg/m² ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (BzmbR-CAP) ja 242-l patsiendil, kes said ravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini, vinkristiini ja prednisooniga [R-CHOP], oli suhteliselt samasugune hulgemüeloomiga patsientidel täheldatuga, mõnede erinevustega, mida kirjeldatakse järgnevalt. Seoses kombinatsioonraviga (BzmbR-CAP) tuvastati täiendavaid kõrvaltoimeid, milleks olid B-hepatiidi infektsioon (< 1%) ja müokardi isheemia (1,3%). Nende kõrvaltoimete esinemissagedused olid mõlemas ravirühmas sarnased, mis näitab, et nende põhjuseks ei ole ainult bortesomiib. Märgatavad erinevused MRL patsiendipopulatsioonis võrreldes hulgemüeloomiga patsientide uuringutega olid järgmised: hematoloogiliste kõrvaltoimete (neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, lümfopeenia), perifeerse sensoorse neuropaatia, hüpertensiooni, pürektsia, pneumoonia, stomatiidi ja juuste/kehakarvade kahjustuste $\geq 5\%$ suurem esinemissagedus.

Allpool on tabelis 8 loetletud uuringus identifitseeritud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus BzmbR-CAP harus oli $\geq 1\%$, sarnane või suurem ja millel oli vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos BzmbR-CAP komponentidega. Lisatud on ka need kõrvaltoimed, mis tuvastati BzmbR-CAP harus ja millel uurija hinnangul oli vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos bortesomiibiga, tuginedes hulgemüeloomi uuringute varasematele andmetele.

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Sagedused on määratletud järgmiselt. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabeli 8 koostamisel võeti aluseks MedDRA versioon 16.

Tabel 8: Kõrvaltoimed mantelrakulise lümfoomiga patsientidel, kes said BzmbR-CAP ravi kliinilises uuringus

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Kopsupõletik*
	Sage	Sepsis (sh septiline šokk)*, <i>Herpes zoster</i> (sh dissemineeritud ja silmainfektsioon), herpesviirusinfektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, seeninfektsioon*, <i>Herpes simplex</i> *
	Aeg-ajalt	B-hepatiit, infektsioon*, bronhopneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia*, palavikuga neutropeenia, neutropeenia*, leukopeenia*, aneemia*, lümfopeenia*
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia*
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus*
	Aeg-ajalt	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Hüpokaleemia*, normist erinev vere

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		glükoosisisaldus*, hüponatreemia*, diabeet*, vedelikupeetus
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	Sage	Une- ja uinumishäired*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Perifeerne sensoorne neuropaatia, düsesteesia*, neuralgia*
	Sage	Neuropaatiad*, motoorne neuropaatia*, teadvuse kaotus (sh minestus), entsefalopaatia*, perifeerne sensorimotoorne neuropaatia, peeringlus*, düsgeusia*, autonoomne neuropaatia
	Aeg-ajalt	Autonoomse närvisüsteemi tasakaalu häire
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäire*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Düsakuusia (sh tinnitus)*
	Aeg-ajalt	Peapööritus*, kuulmislangus kuni kurtuseni (kaasa arvatud)
Südame häired	Sage	Südame fibrillatsioon (sh kodade virvendus), arütmia*, südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, müokardi isheemia, vatsakeste funktsiooni häire*
	Aeg-ajalt	Kardiovaskulaarne häire (sh kardiogeenne šokk)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon*, hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, köha*, luksumine
	Aeg-ajalt	Ägeda respiratoorse distressi sündroom, kopsuemboolia, pneumoniit, kopsu hüpertensioon, kopsuturse (sh akuutne)
Seedetrakti häired	Väga sage	Iivelduse ja oksendamise sümptomid*, kõhulahtisus*, stomatiit*, kõhukinnisus
	Sage	Seedetrakti veritsus (sh limaskestadelt)*, kõhupuhitus, düspepsia, orofarüingeaalne valu*, gastriit*, suuhaavandid*, ebamugavustunne kõhus, düsfaagia, mao-soolte põletik*, kõhuvalu (sh mao-soolte või põrna valu)*, suu kahjustused*
	Aeg-ajalt	Koliit (sh <i>Clostridium difficile</i>)*
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatotoksilisus (sh maksakahjustus)
	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Juuste ja kehakarvade kahjustus*
	Sage	Kihelus*, dermatiit*, lööve*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasspasmid*, lihas-skeleti valu*, valu jäsemetes
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Kuseteede infektsioon*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreksia*, kurnatus, jõuetus
	Sage	Tursed (sh perifeersed), külmavärinad, süstekoha reaktsioon*, halb enesetunne*
Uuringud	Sage	Hüperbilirubineemia*, kõrvalekalded proteiinide sisalduse analüüsides*, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine

* Tähistab termineid, mis hõlmavad rohkem kui ühte MedDRA eelisteminit

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Herpes zosteri viiruse reaktiveerumine

Hulgimüeloom

Viirusevastast profülaktilist ravi sai 26% Bzmb+M+P grupi patsientidest. *Herpes zoster* esines Bzmb+M+P grupis 17% patsientidel, kes ei saanud viirusevastast profülaktilist ravi, ja 3% patsientidel, kes said profülaktilisi viirusevastaseid aineid.

Mantelrakuline lümfoom

240-st BzmbR-CAP haru patsiendist said viirusevastast profülaktikat 137 (57%). *Herpes zoster*'i esinemissagedus BzmbR-CAP haru patsientide seas oli viirusevastast profülaktikat mitte saanud patsientidel 10,7% ja viirusevastast profülaktikat saanutel 3,6% (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine ja infektsioon

Mantelrakuline lümfoom

Fataalse lõppega HBV infektsioon esines 0,8%-l ($n = 2$) mitte-bortesomiibi ravirühma patsientidest (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon; R-CHOP) ja 0,4%-l ($n = 1$) patsientidest, kes said bortesomiibi koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (BzmbR-CAP). B-hepatiidi infektsiooni üldine esinemus oli sarnane nii BzmbR-CAP kui ka R-CHOP ravi saanud patsientidel (vastavalt 0,8% vs. 1,2%).

Perifeerne neuropaatia kombinatsioonraviskeemide korral

Hulgimüeloom

Alljärgnevas tabelis on esitatud andmed perifeerse neuropaatia esinemissageduse kohta uuringutes, kus bortesomiibi manustati induktsioonravimina kombinatsioonis deksametasooniga (uuring IFM-2005-01) või talidomiidi-deksametasooniga (uuring MMY-3010).

Tabel 9: Perifeerse neuropaatia esinemissagedused induktsioonravi ajal vastavalt toksilisusele ja ravi katkestamisele perifeerse neuropaatia tõttu

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (N = 239)	BzmbDx (N = 239)	TDx (N = 126)	BzmbTDx (N = 130)
PN esinemissagedus (%)				
PN igas astmes	3	15	12	45
≥ 2. astme PN	1	10	2	31
≥ 3. astme PN	< 1	5	0	5
Ravi katkestamised PN-i tõttu (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon; BzmbDx = bortesomiib, deksametasoon; TDx = talidomiid, deksametasoon; BzmbTDx = bortesomiib, talidomiid, deksametasoon; PN = perifeerne neuropaatia

Märkus. Perifeerse neuropaatia mõiste koondas järgmisi eelistermineid: perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia ja polüneuropaatia.

Mantelrakuline lümfoom

Alljärgnevas tabelis on perifeerse neuropaatia esinemissagedused kombineeritud raviskeemide puhul uuringus LYM-3002, milles bortesomiibi manustati koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (R-CAP):

Tabel 10: Perifeerse neuropaatia esinemissagedus uuringus LYM-3002 vastavalt toksilisuse astmele ja ravi katkestamised perifeerse neuropaatia tõttu

	BzmbR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
PN esinemissagedus (%)		
PN igas astmes	30	29
≥ 2. astme PN	18	9
≥ 3. astme PN	8	4
Ravi katkestamised PN-i tõttu (%)	2	< 1

BzmbR-CAP = bortesomiib, rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon; R-CHOP = rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon; PN = perifeerne neuropaatia
 Perifeerse neuropaatia mõiste koondas järgmisi eelist termineid: perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia ja perifeerne sensorimotoorne neuropaatia

Eakad MRL patsiendid

BzmbR-CAP harus olid 42,9% patsientidest vanuses 65...74 aastat ja 10,4% vanuses ≥ 75 aastat. ≥ 75-aastased patsiendid talusid nii BzmbR-CAP kui ka R-CHOP ravi halvemini, kuid tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli BzmbR-CAP rühmas 68%, võrreldes 42%-ga R-CHOP rühmas.

Märkimisväärsed erinevused bortesomiibi monoravi ohutusprofiilis subkutaansel versus intravenoosel manustamisel

III faasi uuringus osalenud patsientidel, kellele manustati bortesomiibi subkutaanselt, oli ravist tingitud vähemalt 3. astme toksilisusega kõrvaltoimete üldine esinemissagedus 13% võrra väiksem kui intravenoosel manustamisel ning bortesomiibi ravi katkestamist esines 5% võrra vähem.

Subkutaanses rühmas oli kõhulahtisuse, seedetrakti- ja kõhuvalu, asteniliste seisundite, ülemiste hingamisteede infektsioonide ja perifeerset neuropaatiat üldine esinemissagedus 12%...15% võrra väiksem kui intravenoosses rühmas. Lisaks oli vähemalt 3. astme perifeerset neuropaatiat esinemissagedus 10% väiksem ning perifeerset neuropaatiat tõttu ravi katkestamist esines subkutaanses rühmas 8% vähem kui intravenoosses rühmas.

Kuuel protsendil patsientidest esines kõrvaltoimena lokaalne reaktsioon subkutaansele manustamisele, milleks oli enamasti punetus. Nähud taandusid keskmiselt 6 päevaga, kahel patsiendil oli vaja annust kohandada. Kahel patsiendil (1%) esinesid rasked reaktsioonid; 1 juhul kihelus ja 1 juhul punetus.

Raviaegne suremus oli subkutaanse ravi rühmas 5% ja intravenoosse ravi rühmas 7%. 18%-l subkutaanses rühmas ja 9%-l intravenoosses rühmas oli surma põhjuseks „progresseeruv haigus“.

Retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsientide kordusravi

Uuringus, kus bortesomiibi kordusravi manustati 130 retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsiendile, kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse bortesomiibi sisaldava raviskeemiga, olid kõige levinumad kõikide raskusastmetega kõrvaltoimetest, mis esinesid vähemalt 25% patsientidest trombotsütopeenia (55%), neuropaatia (40%), aneemia (37%), kõhulahtisus (35%) ja kõhukinnisus (28%). Kõikide raskusastmetega perifeerset neuropaatiat ja ≥ 3. raskusastme perifeerset neuropaatiat täheldati vastavalt 40% ja 8,5% patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Patsientidel, kes on saanud bortesomiibi kaks korda suuremas annuses kui ette nähtud, on esinenud sümptomaatilist hüpotensiooni ja letaalse lõppega trombotsütopeeniat. Prekliinilised kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogilised uuringud, vt lõik 5.3.

Bortesomiibi üleannustamise puhuks pole teada spetsiifilist antidooti. Üleannustamise korral jälgida patsiendi elulisi näitajaid ning rakendada sobivat toetavat ravi, et säilitada vererõhku (nt vedelike manustamine, vasopressorid ja/või inotroopsed ravimid) ja kehatemperatuuri (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XG01.

Toimemehhanism

Bortesomiib on proteasoomi inhibiitor. Ravim inhibeerib spetsiifiliselt 26S proteasoomi kümotrüpsiinisarnast aktiivsust imetajarakkudes. 26S proteasoom on suur valgukompleks, mis lagundab ubikitineeritud valke. Ubikitini-proteasoomi rada omab olulist osa spetsiifiliste proteiinide metabolismis, säilitades rakkudes homeostaasi. 26S proteasoomi inhibeerimine väldib nimetatud spetsiifiliste valkude proteolüüsi ja mõjutab mitmeid rakusiseseid signaalkaskaade, mille tulemusena vähirakk hävib.

Bortesomiib on proteasoomi suhtes kõrge selektiivsusega. Kontsentratsioonide 10 µM juures ei inhibeeri bortesomiib ühtegi paljudest skriinitud retseptoritest ja proteaasidest ning on proteasoomi suhtes üle 1500 korra selektiivsem kui järgneva seostuva ensüümi suhtes. Proteasoomi inhibeerimise kineetikat hinnati *in vitro* ning leiti, et bortesomiib dissotsieerub proteasoomilt poolväärtusajaga $t_{1/2}$ 20 minutit, mis näitab, et proteasoomi inhibeerimine bortesomiibi poolt on pöörduv.

Bortesomiibi poolt vahendatud proteasoomi inhibeerimine mõjutab vähirakku mitmel viisil, sealhulgas (kuid mitte ainult) reguloorsete valkude kaudu, mis kontrollivad rakutsükli progressiooni ja nukleaarfaktor kappa B (NF-kB) aktivatsiooni. Proteasoomi inhibeerimine peatab rakutsükli ja põhjustab raku apoptoosi. NF-kB on transkriptsioonifaktor, mille aktivatsioon on vajalik erinevates tumorigeneesi etappides, nagu rakkude kasv ja elulemus, angiogenees, rakkudevahelised interaktsioonid ja metastaseerumine. Müeloomi puhul mõjutab bortesomiib müeloomiraku interakteerumisvõimet luuüdi mikrokeskkonnaga.

Uuringud on näidanud, et bortesomiib toimib tsütotoksiliselt erinevatele vähirakkude tüüpidele ning et vähirakud on proteasoomi inhibeerimise pro-apoptootilisele toimele tundlikumad kui normaalsed rakud. Mitmetest prekliinilistest tuumorimudelites, sh hulgimüeloomi korral, põhjustab bortesomiib tuumori kasvu peatumist *in vivo*.

Andmed *in vitro*, *ex vivo* ja loomudelitest näitavad, et bortesomiib suurendab osteoblastide diferentseerumist ja aktiivsust ning inhibeerib osteoklastide funktsiooni. Neid toimeid on täheldatud hulgimüeloomiga ja kaasuva kaugelearenenud osteolüütilise haigusega patsientidel, keda raviti bortesomiibiga.

Kliiniline efektiivsus eelnevalt ravimata hulgimüeloomi korral:

682 patsiendiga prospektiivne III faasi rahvusvaheline randomiseeritud (1 : 1) avatud kliiniline uuring (MMY-3002 VISTA) viidi läbi eesmärgiga kindlaks teha, kas bortesomiibi (1,3 mg/m² intravenoosse süstena) kasutamisel kombinatsioonis melfalaani (9 mg/m²) ja prednisooniga (60 mg/m²) paraneb aeg progresseerumiseni (*time to progression*, TTP), võrreldes melfalaani (9 mg/m²) ja prednisooni (60 mg/m²) kasutamisega eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel. Ravi kestis maksimaalselt 9 tsüklit (ligikaudu 54 nädalat) ja lõpetati varem kas haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tõttu. Uuringus osalenud patsientide mediaanvanus oli 71 aastat, 50% olid meessoost, 88% europiidest rassist ning Karnofsky sooritusvõime mediaanskoor oli neil patsientidel 80. IgG/IgA/kerge ahela müeloom oli 63%/25%/8% juhtudest, hemoglobiini mediaanväärtus oli 105 g/l ning trombotsüütide mediaanhulk oli $221,5 \times 10^9/l$. Patsientide hulk, kellel oli kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min, oli mõlemas ravirühmas ühesugune (3%).

Etteplaneeritud vaheanalüüsi ajal saabus esmane tulemusnäitaja (aeg progresseerumiseni) ning M+P grupi patsiendid viidi üle Bzmb+M+P ravile. Uuringuperioodi mediaan oli 16,3 kuud. Lõplikku elulemust hinnati uuesti pärast uuringuperioodi, mille kestvuse mediaan oli 60,1 kuud. Bzmb+M+P ravigrupis täheldati statistiliselt olulist kasu elulemusele (riskisuhe = 0,695; p = 0,00043), vaatamata järgnevatele ravidele, sealhulgas bortesomiibi-põhistele raviskeemidele. Bzmb+M+P ravigrupis oli elulemuse mediaan 56,4 kuud, võrreldes 43,1 kuuga M+P ravigrupis. Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 11:

Tabel 11: Efektiivsuse tulemused pärast lõpliku elulemuse andmete ajakohastamist VISTA uuringus

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Bzmb+M+P n = 344	M+P n = 338
Aeg progresseerumiseni		
Juhud n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaan ^a (95% CI)	20,7 kuud (17,6, 24,7)	15,0 kuud (14,1, 17,9)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-väärtus ^c	0,000002	
Progresseerumisvaba elulemus		
Juhud n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaan ^a (95% CI)	18,3 kuud (16,6, 21,7)	14,0 kuud (11,1, 15,0)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-väärtus ^c	0,00001	
Üldine elulemus*		
Juhud (surmad) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediaan ^a (95% CI)	56,4 kuud (52,8; 60,9)	43,1 kuud (35,3; 48,3)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-väärtus ^c	0,00043	
Ravivastuse määr populatsioonis^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-väärtus ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Seerumi M-proteiini taseme	n = 336	n = 331

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Bzmb+M+P n = 344	M+P n = 338
langus populatsioon ^g n = 667		
>= 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Aeg esimese vastuseni CR + PR korral		
Mediaan	1,4 kuud	4,2 kuud
Mediaanne^a vastuse kestus		
CR ^f	24,0 kuud	12,8 kuud
CR+PR ^f	19,9 kuud	13,1 kuud
Aeg järgmise ravini		
Juhud n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediaan ^a (95% CI)	27,0 kuud (24,7, 31,1)	19,2 kuud (17,0, 21,0)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-väärtus ^c	< 0,000001	

^a Kaplan-Meieri hinnang.

^b Riskisuhete hinnang põhineb Coxi proportsionaalsel riskimudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: β_2 -mikroglobuliin, albumiin ja piirkond. Riskisuhe alla 1 näitab eelist VMP-le.

^c Nominaalne p-väärtus, mis põhineb stratifitseeritud *log-rank* analüüsile ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: β_2 -mikroglobuliin, albumiin ja piirkond.

^d p-väärtus ravivastuse määrale (CR+PR), mis on saadud Cochran-Mantel-Haenszel hii-ruut testist ja kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks.

^e Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus

^f CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus. EBMT kriteeriumid

^g Kõik sekretoorse haigusega randomiseeritud patsiendid

* Uus elulemuse hinnang põhines uurimisperioodil mediaanse kestvusega 60,1 kuud

CI = usaldusintervall

Patsiendid, kellele sobib tüvirakkude transplantatsioon

Kaks avatud mitmekeskuselist randomiseeritud III faasi uuringut (IFM-2005-01, MMY-3010) viidi läbi bortesomiibi ohutuse ja efektiivsuse tõestamiseks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientide induktsioonravina kahe- ja kolmekomponentse kemoterapeutikumide kombinatsiooniga enne tüvirakkude transplantatsiooni.

Uuringus IFM-2005-01 võrreldi bortesomiibi kombinatsiooni deksametasooniga (BzmbDx, n = 240) vinkristiin-doksorubiin-deksametasooni kombinatsiooniga (VDDx, n = 242). BzmbDx rühma patsiendid said neli 21-päevast ravikuuri, iga tsükel koosnes bortesomiibist (1,3 mg/m² manustati intravenoosselt kaks korda nädalas päevadel 1, 4, 8 ja 11) ja suukaudsest deksametasoonist (40 mg ööpäevas, esimese ja teise tsükli ajal päevadel 1 kuni 4 ja päevadel 9 kuni 12, kolmanda ja neljanda tsükli ajal päevadel 1 kuni 4).

Autoloogsete tüvirakkude transplantatsioon teostati 198 (82%) VDDx rühma patsiendil ja 208 (87%) BzmbDx rühma patsiendil; enamusel patsientidest teostati üksainus transplantatsiooni protseduur. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased.

Uuringupatsientide vanuse mediaanväärtus oli 57 aastat, neist 55% olid meessoost ja 48% patsientidest olid kõrgriski tsütogeneetilised markerid. Ravi kestuse mediaanväärtus oli VDDx rühmas 13 nädalat ja BzmbDx rühmas 11 nädalat. Mõlemas rühmas oli teostatud ravitsükli mediaanväärtus 4 tsüklit. Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli induktsioonijärgne ravivastuse määr (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni rühma kasuks. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid transplantatsioonijärgse ravivastuse määr, (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 12.

Tabel 12: Efektiivsuse tulemused uuringus IFM-2005-01

Tulemusnäitaja	BzmbDx	VDDx	OR; 95% CI; P-väärtus ^a
IFM-2005-01	N = 240 (ITT populatsioon)	N = 242 (ITT populatsioon)	
Ravivastuse määr (RR) (induktsioonijärgne) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
Ravivastuse määr (RR) (transplantatsioonijärgne) ^b CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI = usaldusintervall; CR = täielik ravivastus; nCR = peaaegu täielik ravivastus; ITT = ravikavatsus; RR = ravivastuse määr; Bzmb = bortesomiib; BzmbDx = bortesomiib, deksametasoon; VDDx = vinkristiin, doksorubiin, deksametasoon; VGPR = väga hea osaline ravivastus; PR = osaline ravivastus, OR = šansside suhe.

* Esmane tulemusnäitaja

^a Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszeli üldistel šansside suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran-Mantel-Haenszeli analüüsile.

^b Viitab ravivastusele pärast teist transplantatsiooni patsientidel, kellel teostati teine transplantatsioon (42/240 [18%] BzmbDx grupis ja 52/242 [21%] VDDx grupis).

Märkus. OR > 1 näitab Bzmb-d sisaldavast induktsioonravist saadavat kasu

Bortesomiibi induktsioonravi kombinatsioonis talidomiidi ja deksametasooniga [BzmbTDx, n = 130] võrreldi uuringus MMY-3010 talidomiid-deksametasoonraviga [TDx, n = 127]. BzmbTDx rühma patsiendid said kuus 4-nädalast ravikuuri, mille koosseisu kuulusid bortesomiib (1,3 mg/m² kaks korda nädalas päevadel 1, 4, 8 ja 11, seejärel 17-päevane ravivaba periood päevast 12 kuni päevani 28), deksametasoon (40 mg suukaudselt päevadel 1 kuni 4 ja päevadel 8 kuni 11) ja talidomiid (suukaudselt 50 mg ööpäevas päevadel 1...14, suurendades annust 100 mg-ni päevadel 15...28 ja seejärel kuni annuseni 200 mg ööpäevas).

Üks ühekordne tüvirakkude transplantatsioon teostati 105 (81%) BzmbTDx rühma patsiendil ja 78 (61%) TDx rühma patsiendil. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased. BzmbTDx ja TDx rühma patsientide vanuse mediaanväärtus oli vastavalt 57 versus 56 aastat, valgest rassist oli 99% versus 98% patsientidest, meessoost patsiente oli 58% versus 54%. 12% BzmbTDx rühma patsientidest klassifitseerus tsütogeneetiliselts kõrgriskipatsientideks, võrreldes 16%-ga TDx rühma patsientidest. Ravi kestuse mediaanväärtus oli 24,0 nädalat ja manustatud ravitsükli mediaanväärtus oli 6,0 ja see oli sarnane kõigis ravirühmades.

Uuringu esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid induktsioonijärgsed ja transplantatsioonijärgsed ravivastuse määrad (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati selle ravirühma kasuks, milles rakendati bortesomiibi kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 13.

Tabel 13: Efektiivsuse tulemused uuringus MMY-3010

Tulemusnäitaja	BzmbTDx	TDx	OR; 95% CI; P-väärtus ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT populatsioon)	N = 127 (ITT populatsioon)	
*Ravivastuse määr (RR) (induktsioonijärgne) CR+nCR CR+nCR+PR% (95% CI)	49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
*Ravivastuse määr (RR) (transplantatsioonijärgne) CR+nCR CR+nCR+PR% (95% CI)	55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

CI = usaldusintervall; CR = täielik ravivastus; nCR = peaaegu täielik ravivastus; ITT = ravikavatsus; RR = ravivastuse määr; Bzmb = bortesomiib; BzmbTDx = bortesomiib, talidomiid, deksametasoon; TDx = talidomiid, deksametasoon; PR = osaline ravivastus;

OR = šansside suhe

* Esmane tulemusnäitaja

^a Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszeli üldistel šansside suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran Mantel-Haenszeli testile.

Märkus. OR > 1 näitab Bzmb-d sisaldavast induksioonravist saadavat kasu

Kliiniline efektiivsus retsidiveerunud või refraktaarse hulгимүeloomi korral

Bortesomiibi (intravenoosse süstena) ohutust ja efektiivsust soovitusliku annuse 1,3 mg/m² juures on uuritud kahes uuringus: III faasi randomiseeritud, võrdlevas uuringus (APEX) deksametasooniga 669 patsiendil retsidiveerunud või refraktaarse hulгимүeloomiga, kes olid eelnevalt saanud ravi 1...3 skeemi järgi, ja II faasi ilma võrdlusgrupita uuringus 202 patsiendil retsidiveerunud või refraktaarse hulгимүeloomiga, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 2 skeemi järgi ning kelle haigus pärast viimast ravi progresseerus.

III faasi uuringus oli bortesomiibi ravi järgselt oluliselt pikem aeg progresseerumiseni, elulemus pikenes oluliselt ja ravivastusega patsientide hulk oli märksa suurem deksametasooniga võrreldes (vt tabel 14). Need tulemused esinesid nii kõigi patsientide osas kui ka nende patsientide osas, kes olid saanud eelnevalt ravi 1 skeemi järgi. Uuringueelselt planeeritud tulemuste vaheanalüüsi ajal otsustas uuringut jälgiv komitee lõpetada deksametasoonravi ja kõigile patsientidele, kes said deksametasooni, pakuti ravi bortesomiibiga sõltumata nende haiguse senisest kulust. Seoses sellise varase ravi ümberlülitamisega on patsientide uuringujärgne elulemuse mediaan 8,3 kuud. Üldine elulemus oli oluliselt pikem ja ravivastus oluliselt parem bortesomiibi raviga nii eelneva ravi suhtes refraktaarsetel patsientidel kui ka neil, kes seda polnud.

669-st kaasatud patsiendist olid 245 (37%) 65-aastased või vanemad. Ravivastuse parameetrid ja TTP (aeg progresseerumiseni) jäid bortesomiibi grupis oluliselt paremaks sõltumata vanusest. Sõltumata ravieelsest β_2 -mikroglobuliini kontsentratsioonist, olid bortesomiibi grupis kõik efektiivsuse näitajad (TTP ja üldine elulemus, samuti ravivastus) oluliselt paremad.

II faasi refraktaarsete patsientide ravivastust hindas sõltumatu komitee ning selle kriteeriumid vastasid Euroopa Luuüdi Transplantatsiooni Grupi (*European Bone Marrow Transplant Group*) poolt kehtestatud. Kõigi uuringus osalenud patsientide elulemuse mediaan oli 17 kuud (vahemik < 1 kuni 36+ kuud). Elulemus oli pikem, kui konsultantideks olnud kliiniliste uurijate poolt sarnasele patsientide kontingendile pakutud elulemuse pikkuse mediaan kuus kuni üheksa kuud. Hinnates tulemusi mitmemuutujalise analüüsi meetodikat kasutades, selgus, et ravivastuse saavutamine osutus sõltumatuks müeloomi tüübist, patsiendi seisundist, 13. kromosoomi deletsiooni olemasolust ning eelnevate raviskeemide arvust ja tüübist. Patsientidel, kellel oli eelnevalt kasutatud 2...3 raviskeemi, ilmnes ravivastus 32% (10/32), ning neil, kellel kasutati enam kui 7 raviskeemi, ilmnes vastus 31% (21/67).

Tabel 14: Haiguse lõpete ülevaade III faasi (APEX) ja II faasi uuringutes

	III faas		III faas		III faas		II faas
	Kõik pt		1 eelnev raviskeem		> 1 eelnev raviskeem		≥ 2 eelnevat raviskeemi
Ajaga seotud sündmused	Bzmb n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	Bzmb n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	Bzmb n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	Bzmb n = 202 ^a
TTP, päevades [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 aasta elulemus,	80 ^d	66 ^d	89 ^d	72 ^d	73	62	60

	III faas		III faas		III faas		II faas
	Kõik pt		1 eelnev raviskeem		> 1 eelnev raviskeem		≥ 2 eelnevat raviskeemi
% [95% CI]	[74, 85]	[59, 72]	[82, 95]	[62, 83]	[64, 82]	[53, 71]	
Parim ravivastus (%)	Bzmb n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	Bzmb n = 128	Dex n = 110	Bzmb n = 187	Dex n = 202	Bzmb n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Kestuse mediaan päevad (kuud)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Aeg ravivastuseni CR+PR (päevad)	43	43	44	46	41	27	38*

^a ITT (Intent to treat, ravikavatsuslik) populatsioon

^b p-väärtus, mis on saadud stratifitseeritud *log-rank* analüüsist; ravigrupi järgi analüüsimine välistab eelneva ravi alusel stratifitseerimise, $p < 0,0001$

^c Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus ja kes said vähemalt ühe annuse uuritavat ravimit.

^d p-väärtus, mis on saadud Cochran-Mantel-Haenszel hii-ruut testist ja kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks; ravigrupi järgi analüüsimine välistab eelneva ravi alusel stratifitseerimise

* CR+PR+MR **CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)

NA: *Not applicable* = pole kohaldatav, NE: *Not estimated* = pole hinnatav

TTP = aeg progresseerumiseni

CI = usaldusintervall

Bzmb = bortesomiib; Dex = deksametasoon

CR = täielik ravivastus; nCR = peaaegu täielik ravivastus

PR = osaline ravivastus; MR = minimaalne ravivastus

II faasi uuringus manustati neile patsientidele, kes ei saanud ainult bortesomiibiga optimaalset ravivastust, lisaks suurtes annustes deksametasooni. Uuringuprotokoll lubas patsientidele manustada deksametasooni juhtudel, kui neil üksnes bortesomiibi raviga ei saavutatud piisavat ravivastust. Lisaks bortesomiibile manustati sellise skeemi järgi deksametasooni kokku 74 patsiendile ja saavutatud ravivastust hinnati. Kombinatsioonraviga saavutati täielik ravivastus või vastuse paranemine [MR (11%) või PR (7%)] 18% patsientidest.

Kliiniline efektiivsus bortesomiibi subkutaansel manustamisel retsiveerunud/refraktaarse hulgmüeloomiga patsientidel

Avatud juhuvalikuga III faasi mitte-halvemuse uuringus võrreldi subkutaanselt ja intravenoosselt manustatud bortesomiibi ohutust ja efektiivsust. Uuringus osales 222 retsiveerunud/refraktaarse hulgmüeloomiga patsienti, kellele manustati 8 tsükli jooksul juhuvaliku alusel bortesomiibi annuses 1,3 mg/m² kas subkutaanselt või intravenoosselt, suhtega 2 : 1. Patsiendid, kellel ei saavutatud bortesomiibi monoterapiaga 4 tsükli jooksul optimaalset ravivastust (see oli täielikust ravivastusest [Complete Response, CR] väiksem), lubati manustada 20 mg deksametasooni ööpäevas bortesomiibi manustamise päeval ja sellele järgnenud päeval. Uuringust välistati patsiendid, kellel ravieelselt oli perifeerse neuropaatia aste ≥ 2 või trombotsüütide hulk < 50 000/μl. Ravivastust oli võimalik hinnata kokku 218 patsiendil.

Selle uuringu tulemused vastasid esmasele eesmärgile, ravivastuse määra mittehalvemusele (CR+PR) pärast bortesomiibi monoterapia 4 tsükli nii subkutaansel kui intravenoosel manustamisel, mõlemas rühmas oli see 42%. Ka ravivastusega ja tüsistuseeni kulunud ajaga sekundaarsed tulemusnäitajad olid subkutaansel ja intravenoosel manustamisel ühesugused (Tabel 15).

Tabel 15: Subkutaanselt ja intravenooselt manustatud bortesomiibi efektiivsuse võrdleva analüüsi kokkuvõte

	Bortesomiibi intravenoosne haru n = 73	Bortesomiibi subkutaanne haru n = 145
Hinnatava ravivastusega populatsioon		
Ravivastuse määr pärast 4 tsükli n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-väärtus ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n(%)	4 (5)	9 (6)
Ravivastuse määr pärast 8 tsükli n (%)		
ORR (CR+PR)	66 (52)	76 (52)
p-väärtus ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n(%)	7 (10)	14 (10)
Ravikavatsuslik populatsioon^b	n = 74	n = 148
Aeg progresseerumiseni (TTP), kuudes	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Riskisuhe (95% CI) ^c	0,839 (0,564; 1,249)	
p-väärtus ^d	0,38657	
Progresseerumisvaba elulemus, kuudes	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Riskisuhe (95% CI) ^c	0,824 (0,574; 1,183)	
p-väärtus ^d	0,295	
1-aastane üldine elulemus (%)^e	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

a p-väärtus on mittehalvemuse hüpoteesi hindamiseks, mille järgi SC harus säilib vähemalt 60% ulatuses IV haru ravivastuse määr.

b Uuringus osales 222 uuritavat; bortesomiibi manustati raviks 221 uuritavale

c Riskisuhte hinnang põhineb Coxi mudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: ISS-klassifikatsioon ja eelnevate raviskeemide arv.

d Stratifikatsiooniteguritele kohandatud logaritmiline astaktest: ISS-klassifikatsioon ja eelnevate raviskeemide arv.

e Jälgimisperioodi kestuse mediaan oli 11,8 kuud

Bortesomiibi kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (uuring DOXIL-MMY-3001)

III faasi randomiseeritud paralleelrühmadega avatud mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas 646 patsienti, võrreldi bortesomiibi pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi monoterapia ohutust ja efektiivsust hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 1 korral ning kelle haigus ei olnud progresseerunud antratsükliinipõhise ravi ajal. Esmaseks tulemusnäitajaks oli TTP (aeg progresseerumiseni), teisteks tulemusnäitajateks OS ja ORR (CR+PR), vastavalt EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) kriteeriumitele. Protokollitud vaheanalüüs (249 TTP juhu alusel) põhjustas efektiivsuse uuringu varajase lõpetamise. Selles vaheanalüüsis selgus, et patsientidel, kes said kombineeritud ravi bortesomiibi ja pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, vähenes TTP risk 45% (95% CI; 29...57%, $p < 0,0001$). Bortesomiibi

monoteraapiat saanud patsientidel oli TTP mediaanväärtus 6,5 kuud, bortesomiibi koos pegüleeritud liposomaalse doksorubiitsiini saanud patsientidel aga 9,3 kuud. Nende tulemuste alusel, ehkki need ei olnud täielikud, koostati protokollitud lõplik analüüs.

Üldise elulemuse lõplikul analüüsil, mis viidi läbi pärast jälgimisperioodi mediaani 8,6 aastat, ei leitud olulisi erinevusi kahe raviharu üldise elulemuse määrades. Üldise elulemuse mediaan bortesomiibi monoteraapia patsientide seas oli 30,8 kuud (95% CI; 25,2...36,5 kuud) ja bortesomiibi pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubiitsiini kombineeritud ravi rühmas 33,0 kuud (95% CI; 28,9...37,1 kuud).

Bortesomiibi kombineeritud ravi deksametasooniga

Kuna puudus vahetu võrdlus bortesomiibi ja bortesomiibi ning deksametasooni kombinatsiooni vahel progresseeruva hulgemüeloomiga patsientidel, siis viidi läbi statistiliselt sobitatud paaride analüüs, et võrrelda uuringutulemusi, mis pärinesid bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni mitterandomiseeritud harust (II faasi avatud uuring MMY-2045), tulemustega, mis saadi bortesomiibi monoteraapia harudest erinevates III faasi randomiseeritud uuringutes (M34101-039 [APEX] ja DOXIL MMY-3001) sama näidustuse korral.

Sobitatud paaride analüüs on statistiline meetod, mille korral ravirühma patsiente (nt bortesomiibi kombinatsioonis deksametasooniga) ja võrdlusrühma patsiente (nt bortesomiibi) võrreldakse paarikaupa, kusjuures paaride moodustamisel võetakse aluseks segavad tegurid. See võimaldab minimeerida segavate tegurite mõju ravitoime hindamisel mitterandomiseeritud andmete alusel. Uuringu käigus identifitseeriti sada kakskümmend seitse sobitatud paari. Analüüs näitas, et bortesomiibi monoteraapiaga võrreldes paranesid bortesomiibi ja deksametasooni kombineeritud ravi korral ORR (CR+PR) (šansside suhe 3,769; 95% CI 2,045...6,947; $p < 0,001$), PFS (riskitiheduste suhe 0,511; 95% CI 0,309...0,845; $p = 0,008$) ja TTP (riskitiheduste suhe 0,385; 95% CI 0,212...0,698; $p = 0,001$).

Bortesomiibi kordusravi kohta retsidiiveerunud hulgemüeloomi korral on olemas piiratud andmed. II faasi uuring MMY-2036 (RETRIEVE) oli ühe rühmaga avatud uuring, mis viidi läbi tegemaks kindlaks bortesomiibi kordusravi ohutust ja efektiivsust. Sada kolmkümmend hulgemüeloomiga patsienti (≥ 18 -aastased), kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse bortesomiibi sisaldava raviskeemiga, said kordusravi haiguse progresseerumisel. Vähemalt 6 kuud pärast eelnevat ravi alustati bortesomiibi viimase talutava annuse $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) või $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$) manustamist 1., 4., 8. ja 11. päeval iga 3 nädala järel kuni 8 tsüklit, kas monoravina või kombinatsioonis deksametasooniga vastavalt ravijuhendile. Deksametasooni manustati kombinatsioonis bortesomiibiga 83 patsiendile 1. ravitsükli ja täiendavalt 11 patsiendile, kes said deksametasooni bortesomiibi kordusravitsüklite käigus.

Esmane tulemusnäitaja oli parim kinnitatud ravivastus kordusravile hinnatuna EBMT kriteeriumite järgi. Üldine parim ravivastus (CR + PR) kordusravile 130 patsiendil oli 38,5% (95% CI: (30,1, 47,4)).

Kliiniline efektiivsus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidel

Uuring LYM-3002 oli avatud randomiseeritud III faasi uuring, milles võrreldi bortesomiibi, rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ja prednisooni kombinatsiooni (BzmbR-CAP; $n = 243$) ohutust ja efektiivsust rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini, vinkristiini ja prednisooni kombinatsiooniga (R-CHOP; $n = 244$) eelnevalt ravimata täiskasvanud MRL patsientidel (II, III või IV staadium). BzmbR-CAP haru patsiendid said raviks bortesomiibi ($1,3 \text{ mg/m}^2$ 1., 4., 8. ja 11. päeval, puhkeperiood 12. kuni 21. päeval), rituksimabi 375 mg/m^2 intravenoosselt 1. päeval, tsüklofosfamiidi 750 mg/m^2 intravenoosselt 1. päeval, doksorubiitsiini 50 mg/m^2 intravenoosselt 1. päeval ja prednisooni 100 mg/m^2 suukaudselt bortesomiibi 21-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval. Patsiendid, kelle ravivastus dokumenteeriti esmakordselt 6. ravitsükli ajal, said ravi veel kahe täiendava ravitsükli ulatuses.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli progresseerumisvaba elulemus sõltumatu uuringukomitee (IRC, *Independent Review Committee*) hinnangul. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid aeg haiguse progresseerumiseni (TTP, *time to progression*), aeg järgmise lümfoomivastase ravini (TNT, *time to next anti-lymphoma treatment*), ravivaba intervalli kestus (TFI, *duration of treatment free interval*),

üldine ravivastus (ORR, *overall response rate*) ja täieliku ravivastuse (CR/CRu, *complete response*) määr, üldine elulemus (OS, *overall survival*) ja ravivastuse kestus.

Demograafilised omadused ja ravieelsed haigusnäitajad olid üldiselt kahes ravirühmas hästi tasakaalustatud: patsientide mediaanvanus oli 66 aastat, 74% olid meessoost, 66% euroopiidest rassist ja 32% asiaadid, 69%-l patsientidest olid MRL suhtes positiivsed luuüdi aspiraadi uuringutulemused ja/või MRL suhtes positiivsed luuüdi biopsia uuringutulemused, 54% patsientidest oli rahvusvahelise prognostilise indeksi (IPI, *International Prognostic Index*) skoor ≥ 3 ja 76%-l oli IV staadiumi haigus. Ravi kestus (mediaan = 17 nädalat) ja jälgimisperioodi kestus (mediaan = 40 kuud) olid mõlemas raviharus võrreldavad. Mõlemas ravirühmas said patsiendid ravi mediaanselt 6 tsükli jooksul, kusjuures 14% BzmbR-CAP rühma isikutest ja 17% R-CHOP rühma patsientidest said ravi veel täiendavalt 2 tsükli jooksul. Mõlemas ravirühmas läbis täieliku ravi enamus patsientidest: BzmbR-CAP rühmas 80% ja R-CHOP rühmas 82%. Efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 16.

Tabel 16: Efektiivsuse tulemused uuringus LYM-3002

Efektiivsuse tulemusnäitaja	BzmbR-CAP	R-CHOP	
n: ITT patsiendid	243	244	
Progresseerumisvaba elulemus (IRC)^a			
Juhud n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI) = 0,63
Mediaan ^c (95% CI) (kuudes)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	(0,50; 0,79) p-väärtus ^d < 0,001
Ravivastuse määr			
n: hinnatava ravivastusega patsiendid	229	228	
Üldine täielik ravivastus (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-väärtus ^g = 0,007
Üldine ravivastus (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-väärtus ^g = 0,275

^a Sõltumatu uuringukomitee (IRC) hinnangul (ainult radioloogilised andmed).

^b Riskisuhete hinnangu aluseks on Coxi mudel, mis on stratifitseeritud vastavalt IPI riskile ja haiguse staadiumile. Riskisuhe < 1 näitab BzmbR-CAP paremust.

^c Kaplan-Meieri hinnangu piirväärtuste järgi

^d Vastavalt logaritmilisele astaktestile, mis on stratifitseeritud IPI riski ja haiguse staadiumi järgi.

^e Kasutati Mantel-Haenszeli üldiste šansside suhete määrade stratifitseeritud tabeleid, stratifikatsioonitegurid olid IPI risk ja haiguse staadium. Šansside suhe (OR) > 1 näitab BzmbR-CAP paremust.

^f Kaasa arvatud kõik CR+CRu, vastavalt IRC hinnangule, luuüdi uuringule ja LDH-le.

^g P-väärtus Cochran Mantel-Haenszeli hii-ruut testidest, stratifikatsioonitegurid olid IPI ja haiguse staadium.

^h Kaasa arvatud kõik radioloogilised CR+CRu+PR vastavalt IRC hinnangule, vaatamata luuüdi uuringule ja LDH kinnitusele.

CR = täielik ravivastus; CRu = kinnitamata täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus; CI = usaldusintervall, HR = riskitiheduste suhe;

OR = šansside suhe; ITT = ravikavatsus

Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (PFS, *progression free survival*) oli BzmbR-CAP rühmas 30,7 kuud ja R-CHOP rühmas 16,1 kuud (riskisuhe [HR] = 0,51; p < 0,001). Statistiliselt olulist paremust (p < 0,001) BzmbR-CAP ravirühma kasuks võrreldes R-CHOP rühmaga täheldati TTP (mediaan 30,5 versus 16,1 kuud), TNT (mediaan 44,5 versus 24,8 kuud) ja TFI (mediaan 40,6 versus 20,5 kuud) puhul. Täieliku ravivastuse kestuse mediaan oli BzmbR-CAP rühmas 42,1 kuud võrreldes 18 kuuga R-CHOP rühmas. Üldise ravivastuse kestus oli BzmbR-CAP rühmas 21,4 kuu võrra pikem (mediaan 36,5 kuud versus 15,1 kuud R-CHOP rühmas). Üldise elulemuse (OS, *overall survival*) lõppanalüüs viidi läbi pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 82 kuud. OS mediaan oli 90,7 kuud VcR-CAP rühmas, võrreldes 55,7 kuuga R-CHOP rühmas (HR=0,66; p=0,001). Täheldatud lõplik mediaanne erinevus 2 ravirühma üldistes elulemustes oli 35 kuud.

Patsiendid, kellel on eelnevalt ravitud kerge ahela (light-chain, AL) amüloidoosi

Patsientidel, kellel on eelnevalt ravitud kerge ahela (AL) amüloidoosi, viidi bortesomiibi ohutuse ja efektiivsuse määramiseks läbi avatud, mitterandomiseeritud I/II faasi uuring. Uuringu jooksul ei

täheldatud ohutuse suhtes midagi uut ja eeskätt ei halvendanud bortesomiib sihtorganite (süda, neerud ja maks) kahjustust. 49-st hinnatavast patsiendist, keda raviti maksimaalsete lubatud annustega $1,6 \text{ mg/m}^2$ nädalas või $1,3 \text{ mg/m}^2$ kaks korda nädalas, teatati ravivastusest 67,3%-l (sh 28,6% CR-määr), mõõdetuna hematoloogilise vastusena (M-proteiin). Nendes annusekohortides oli kombineeritud 1-aastase elulemuse määr 88,1%.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama bortesomiibiga läbi viidud uuringute tulemusi hulgimüeloomiga ja mantelrakulise lümfoomiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Lasteonkoloogia grupi (*Children's Oncology Group*) poolt läbi viidud II faasi üheharulises toime, ohutuse ja farmakokineetika uuringus hinnati mitme toimeainega reinduktsioon-kemoteraapiale lisatud bortesomiibi toimet pahaloomuliste lümfoidsete kasvajatega (B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia [ALL], T-rakuline äge lümfoblastleukeemia ja T-rakuline lümfoblastne lümfoom [LL]) lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Efektiivset mitme toimeainega reinduktsioon-kemoteraapiat manustati kolmes blokis. Bortesomiib manustati ainult 1. ja 2. blokis, et ära hoida võimalikku kumuleeruvat toksilisust samaaegselt 3. blokis manustatavate ravimitega.

1. bloki lõpus hinnati täielikku ravivastust (CR). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse retsidiiv 18 kuu jooksul pärast diagnoosi saamist ($n = 27$), oli täieliku ravivastuse määr 67% (95% CI: 46; 84); 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 44% (95% CI: 26; 62). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse retsidiiv 18...36 kuud pärast diagnoosi saamist ($n = 33$), oli täieliku ravivastuse määr 79% (95% CI: 61; 91) ja 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 73% (95% CI: 54; 85). T-rakulise ALL esmakordse retsidiiviga patsientide seas ($n = 22$) oli täieliku ravivastuse määr 68% (95% CI: 45; 86) ja 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 67% (95% CI: 42; 83). Esitatud efektiivsusandmeid ei loeta ammendavaks (vt lõik 4.2).

Ohutusuuring hõlmas 140 ALL või LL diagnoosiga patsienti mediaanvanusega 10 aastat (vahemikus 1 kuni 26 aastat). Bortesomiib lisamisel standardsele laste B-eellasrakulise ALL kemoteraapia põhiraviskeemile ei täheldatud uusi ohutusalasaid probleeme. Võrreldes varasema kontrolluurinuga, milles patsientidele manustati ainult põhiraviskeemi, esines bortesomiibi sisaldava raviskeemi korral suurema esinemissagedusega järgmisi (≥ 3 . aste) kõrvaltoimeid: 1. blokis perifeerne sensoorne neuropaatia (3% versus 0%); iileus (2,1% versus 0%); hüpoksia (8% versus 2%). Selles uuringus puudus informatsioon võimalike kaugtagajärgede või perifeerse neuropaatia juhtumite lahenemise sageduse kohta. Suurema esinemissagedusega täheldati ka ≥ 3 . astme neutropeeniaga infektsioone (1. blokis 24% versus 19% ja 2. blokis 22% versus 11%), ALAT tõusu (2. blokis 17% versus 8%), hüpokaleemiat (1. blokis 18% versus 6% ja 2. blokis 21% versus 12%) ja hüponatreemiat (1. Blokis 12% versus 5% ja 2. blokis 4% versus 0%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast intravenoosse boolusannuse $1,0 \text{ mg/m}^2$ ja $1,3 \text{ mg/m}^2$ manustamist boolusena 11-le hulgimüeloomiga ja üle 50 ml/min kreatiniini kliirensi väärtustega patsiendile, olid esmasannuse keskmised maksimaalsed bortesomiibi kontsentratsioonid plasmas vastavalt 57 ja 112 ng/ml. Järgnevate annuste puhul jäi keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas annuse $1,0 \text{ mg/m}^2$ puhul vahemikku 67...106 ng/ml ning annuse $1,3 \text{ mg/m}^2$ puhul 89...120 ng/ml.

Pärast intravenoosse booluse või subkutaanse süstena manustamist ($1,3 \text{ mg/m}^2$) hulgimüeloomiga patsientidele (intravenoosses rühmas $n = 14$, subkutaanses rühmas $n = 17$) oli korduva annustamise järgne kogu süsteemne ekspositsioon (AUC_{last}) subkutaansel ja intravenoosel manustamisel võrdväärne. Subkutaanse manustamise järgne C_{max} (20,4 ng/ml) oli väiksem kui intravenoosse manustamise järel (223 ng/ml). AUC_{last} geomeetriline keskmine suhe oli 0,99 ja 90% usaldusintervalliks oli 80,18% kuni 122,80%.

Jaotumine

Pärast ühe- või mitmekordse 1,0 mg/m² või 1,3 mg/m² annuse intravenoosset manustamist hulgimüeloomiga patsientidele jäi bortesomiibi keskmine jaotumisruumala (Vd) vahemikku 1659...3294 l. See näitab bortesomiibi laialdast levikut perifeersetesse kudedesse. Bortesomiibi kontsentratsioonide vahemikus 0,01...1,0 µg/ml on aine *in vitro* seonduvus inimplasma valkudega keskmiselt 82,9%. Bortesomiibifraktsiooni seonduvus plasmavalkudega ei olnud kontsentratsioonist sõltuv.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud inimaksa mikrosoomide ja inim-cDNA-ekspresseeritud tsütokroom P450 ensüümidega on näidanud, et bortesomiib on algselt oksüdatiivselt metaboliseeritud läbi tsütokroom P450 ensüümide 3A4, 2C19 ja 1A2. Peamine metaboolne rada on deboroniseerumine kaheks deboroniseeritud metaboliidi vormiks, mis järgnevalt hüdroksüülitakse mitmeks metaboliidiks. Deboroneeritud bortesomiibi metaboliidid on inaktiivsed kui 26S proteasoomi inhibiitorid.

Eritumine

Bortesomiibi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) mitmekordsel manustamisel oli vahemikus 40...193 tundi. Bortesomiib eritub pärast esimest annust kiiresti, võrreldes järgnevate annustega. Keskmine totaalne kliirens oli 102 ja 112 l/h esimese annuse järgselt (vastavalt 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m²) ning oli vahemikus 15...32 l/h ja 18...32 l/h järgnevate annuste järgselt (vastavalt 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m²).

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju bortesomiibi farmakokineetikale hinnati I faasi uuringusse värvatud 61 patsiendil, kellel esines peamiselt soliidtuumor koos erinevas astmes maksakahjustusega; esimese ravitsükli jooksul kasutati bortesomiibi annuseid vahemikus 0,5...1,3 mg/m².

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega ei muutnud kerge maksakahjustus bortesomiibi annuse suhtes normaliseeritud AUC-d. Kuid mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel suurenesid keskmised annuse suhtes normaliseeritud AUC väärtused ligikaudu 60% võrra. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatavad väiksemad algannused ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2, tabel 6).

Neerukahjustus

Viidi läbi farmakokineetiline uuring neerukahjustuse erineva astmega patsientide hulgas; patsiendid jagati vastavalt kreatiini kliirensi (CrCL) väärtustele järgmistesse gruppidesse: normaalne (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), kerge (CrCL = 40...59 ml/min/1,73 m², n = 10), mõõdukas (CrCL = 20...39 ml/min/1,73 m², n = 9) ja raske (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Samuti lülitati uuringusse dialüüsi patsiendid, kes said ravimit pärast dialüüsi protseduuri (n = 8). Patsientidele manustati bortesomiibi intravenoosselt 0,7...1,3 mg/m² kaks korda nädalas. Bortesomiibi ekspositsioon (annus-normaliseeritud AUC ja C_{max}) oli kõigis gruppides samaväärne (vt lõik 4.2).

Vanus

Bortesomiibi farmakokineetikat kirjeldati pärast seda, kui 104-le ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) või ägeda müeloidse leukeemiaga (AML) lapsele (vanuses 2 kuni 16 aastat) manustati kaks korda nädalas bortesomiibi intravenoosseid boolusannuseid 1,3 mg/m². Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal suurenes bortesomiibi kliirens koos kehapindala (KP) suurenemisega. Kliirensi geomeetriline keskmine (%CV) oli 7,79 l/h/m² (25%), tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala oli 834 l/m² (39%) ja eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 100 tundi (44%). Pärast KP efekti järgi korrigeerimist ei omanud teised demograafilised näitajad nagu vanus, kehakaal ja sugu kliiniliselt olulist toimet bortesomiibi kliirensile. Bortesomiibi KP-normaliseeritud kliirens oli lastel sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bortesomiibil on tõestatud genotoksiline potentsiaal. Bortesomiib andis klastogeense (kromosoomide struktuurimuutusi põhjustava) aktiivsuse *in vitro* uuringus Hiina hamstri ovariaalarakkude kultuuril positiivse tulemuse kontsentratsioonis 3,125 µg/ml, mis oli madalaim hinnatud kontsentratsioon. . Bortesomiib ei andnud positiivset tulemust *in vitro* mutageensustestis (Amesi test) ja *in vivo* hiire mikronukleuste testis.

Arengutoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega on näidanud embrüofetaalset letaalsust emasloomale toksiliste annuste kasutamisel, kuid otsest toimet emasloomale mittetoksiliste annuste juures ei leitud. Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud, kuid üldistes toksilisusuuringutes hinnati ka ravimi mõju reproduktiivsetele kudedele. 6-kuulistest uuringutes rottidega leiti degeneratiivseid muutusi nii munandites kui ka munasarjades. See viitab bortesomiibi võimalikule ebasoodsale mõjule nii meeste kui ka naiste fertiilsusele. Peri- ja postnataalse arengu uuringuid ei ole läbi viidud.

Rottide ja ahvidega läbi viidud üldiste mitmetsükliliste toksilisusuuringute andmetel on toksilisuse sihtelunditeks seedetrakt, väljendudes oksendamise ja/või kõhulahtisusena; vereloome- ja lümfikoed, väljendudes perifeerse vere tsütopeenias, lümfaatilise koe atroofias ja luuüdi rakuvaesuses; perifeerne neuropaatia (ahvidel, hiirtel, koertel), mis haarab sensoorsete närvide aksoneid; ning neerud, kus esines kergeid muutusi. Kõigi nimetatud elundite funktsioon on ravi lõppedes osaliselt või täielikult taastuv.

Loomkatsete andmetel läbib bortesomiib hematoentsefaalbarjääri vaid vähesel määral, kui üldse. Selle kliiniline olulisus inimestele ei ole teada.

Kardiovaskulaarse ohutuse alased farmakoloogilised uuringud ahvidel ja koertel näitavad, et bortesomiibi manustamine intravenoosselt kaks kuni kolm korda suuremas annuses kui kliiniliselt soovitatavad annused mg/m² kohta, põhjustab südame löögisageduse tõusu, kontraktiilsuse vähenemist, hüpotensiooni ja surma. Koertel oli vähenenud südame kontraktiilsuse ja hüpotensiooni korral abi positiivsete inotroopsete ravimite ja vasopressorite manustamisest. Koertel läbi viidud uuringutes täheldati ka korrigeeritud QT-intervalli vähest pikenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimid tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C, kui ravimit hoitakse enne manustamist originaalviaalis ja/või süstlas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitamisaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml 1. tüüpi tubulaarne värvitust klaasist viaal halli bromobutüülkummist korgiga, mis on suletud helerohelise äranipsatava alumiiniumtihendiga ja sisaldab 3,5 mg bortesomiibi. Viaal on pakendatud läbipaistvasse blisterpakendisse koos aluse ja selle kattega. Üks pakend sisaldab 1 viaali. Viaale pakutakse koos plastkaitsega (ümbris) või ilma.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised hoiatused

Bortesomiib on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb Bortezomib SUN'i käsitseda ja ette valmistada ettevaatusega. Soovitatav on kasutada kindaid ja teisi kaitsevahendeid, takistamaks ravimi sattumist nahale.

Kuna Bortezomib SUN ei sisalda säilitusaineid, tuleb preparaadi käsitlemisel aseptikanõuetest rangelt kinni pidada.

Bortesomiibi tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhte. Bortezomib SUN on saadaval intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks mõeldud ravimvormina. Bortezomib SUN'i ei tohi manustada intratekaalselt.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhend

Bortezomib SUN'i tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja.

Intravenoosne süste

Iga 10 ml Bortezomib SUN'i viaali sisu tuleb ettevaatlikult lahustada 3,5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata.

Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga ml lahust 1 mg bortesomiibi. Valmis süstelahus on selge ja värvitu, lõplik pH on 4...7.

Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks lahustumata osakesi ega esineks värvuse muutusi. Kui lahuses esineb loetletud muutusi, tuleb valmislahus hävitada.

Subkutaanne süste

Iga 10 ml Bortezomib SUN'i viaali sisu tuleb ettevaatlikult manustamiskõlblikuks muuta 1,4 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga ml lahust 2,5 mg bortesomiibi. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge ja värvitu, lõplik pH on 4...7. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks lahustumata osakesi ega esineks värvuse muutusi. Kui lahuses esineb loetletud muutusi, tuleb lahus hävitada.

Hävitamine

Bortezomib SUN on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1102/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. juuli 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. juunil 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH HOOFFDORP
HOLLAND

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bortezomib SUN 3,5 mg süstelahuse pulber
bortesomiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 3,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

3. ABIAINED

Abiaine: mannitool (E421)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ainult subkutaanne või intravenoosne.

Võib olla surmav kasutades teisi manustamisteid.

Subkutaanne: 2,5 mg/ml lõpliku kontsentratsiooni saamiseks lisage 1,4 ml 0,9% naatriumkloriidi.

Intravenoosne: 1 mg/ml lõpliku kontsentratsiooni saamiseks lisage 3,5 ml 0,9% naatriumkloriidi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSE KORRAL)

TSÜTOTOKSILINE. Erijuhised käsitlemiseks.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10 ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1102/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bortezomib SUN 3,5 mg süstelahuse pulber
bortesomiib
Ainult subkutaanne või intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3,5 mg

6. MUU

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Võib olla surmav kasutades teisi manustamisteid.

Subkutaanne: 2,5 mg/ml lõpliku kontsentratsiooni saamiseks lisage 1,4 ml 0,9% naatriumkloriidi.
Intravenoosne: 1 mg/ml lõpliku kontsentratsiooni saamiseks lisage 3,5 ml 0,9% naatriumkloriidi.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

TSÜTOTOKSILINE

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bortezomib SUN 3,5 mg süstelahuse pulber bortesomiib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bortezomib SUN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bortezomib SUNi kasutamist
3. Kuidas Bortezomib SUNi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bortezomib SUNi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bortezomib SUN ja milleks seda kasutatakse

Bortezomib SUN sisaldab toimeainena bortesomiibi, nn proteasoomi inhibiitorit. Proteasoomid mängivad olulist rolli rakkude funktsiooni ja kasvu kontrollis. Sekkudes nende funktsiooni, võib bortesomiib hävitada vähirakke.

Bortezomib SUNi kasutatakse järgmiste seisundite raviks.

- **hulgimüeloomi** (luuüdikasvaja) raviks üle 18-aastastel patsientidel:
 - eraldi või koos selliste ravimitega nagu pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin või deksametasoon, patsientidel, kelle haigus on pärast vähemalt üht eelnevat ravi halvenenud (progresseerunud) ning kellel vereloome tüvirakkude siirdamine ei olnud edukas või kellele see ei sobi.
 - kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga patsientidel, kelle haigust ei ole eelnevalt ravitud ja kellele ei sobi suurte annustega kemoterapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.
 - kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga patsientidel, kellel haigust ei ole eelnevalt ravitud, enne suurte annustega kemoterapiat ja vereloome tüvirakkude siirdamist (induktsioonravi).
- **mantelrakulise lümfoomi** (teatud tüüpi vähk, mis haarab lümfisõlmi) raviks vähemalt 18-aastastel patsientidel kombinatsioonis ravimitega rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon, kui patsient ei ole eelnevalt selle haiguse tõttu ravi saanud ja vere tüvirakkude ülekannet talle ei sobi.

2. Mida on vaja teada enne Bortezomib SUN'i kasutamist

Bortezomib SUN'i EI TOHI manustada

- kui olete bortesomiibi, boori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on teatud rasked kopsu- või südameprobleemid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstile, kui teil esineb midagi järgnevast:

- punaliblede või valgeliblede väike arv veres.
- veritsused ja/või vereliistakute väike arv veres.
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus või oksendamine.
- kui teil on esinenud minestust, pearinglust või peapööritust.
- neeruprobleemid.
- mõõdukad kuni rasked maksaprobleemid.
- kui teil on esinenud käte või jalgade tuimust, surisemist või valu (neuropaatia).
- probleemid südame või vererõhuga.
- hingeldamine või köha.
- krambid.
- vöötohatis (lokaliseerunud, sh silmade ümbruses või levinud üle kogu keha).
- tuumorilahustussündroomi sümptomid, nt lihaskrambid, lihasnõrkus, segasus, nägemishäired või nägemise kaotus ja hingeldus.
- mälukaotus, mõtlemishäired, kõndimisraskus või nägemiskaotus. Need nähud võivad viidata tõsisele ajuinfektsioonile ja teie arst võib soovitada täpsustavaid uuringuid ning teie jälgimist.

Te peate enne Bortezomib SUNiga ravi ja ravi ajal tegema regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida verenäitajaid.

Kui teil on mantelrakuline lümfoom ja te saate raviks rituksimabi ja Bortezomib SUN'i, siis te peate arstile rääkima:

- kui arvate, et teil on praegu hepatiidi infektsioon või teil on see olnud kunagi varem. Vähestel juhtudel võib patsientidel, kes kunagi põdesid B-hepatiiti, tekkida hepatiidi taasägenemine, mis võib lõppeda surmaga. Kui teil on kunagi olnud B-hepatiidi infektsioon, siis kontrollib arst hoolikalt, ega teil ei ole aktiivse B-hepatiidi nähtusid.

Kui Bortezomib SUN'i kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, peate lugema nende ravimite pakendite infolehtedest teavet nende ravimite kohta enne Bortezomib SUN'iga ravi alustamist. Kui kasutatakse talidomiidi, on vajalik pöörata erilist tähelepanu raseduse kindlakstegemisele ja sellest hoidumise nõuetele (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

Lapsed ja noorukid

Bortezomib SUN'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, sest ei ole teada, kuidas ravim neile mõjub.

Muud ravimid ja Bortezomib SUN

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Informeerige kindlasti oma arsti, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest:

- ketokonasool, kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- ritonaviir, kasutatakse HIV-infektsiooni raviks;
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- karbamasepiin, fenütoiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia raviks;
- naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), mida kasutatakse depressiooni ja teiste seisundite puhul;
- suukaudsed diabeedivastased ravimid.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Bortezomib SUN'i raseduse ajal, välja arvatud juhul kui see on selgelt hädavajalik.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 8 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Rääkige oma arstiga, kui soovite enne ravi alustamist lasta oma munarakke külmutada.

Mehed ei tohi eostada last Bortezomib SUN kasutamise ajal ja peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 5 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Rääkige oma arstiga, kui soovite enne ravi alustamist lasta oma spermat konserveerida.

Bortezomib SUN'i kasutamise ajal ei tohi te last rinnaga toita. Arutage oma arstiga, millal on pärast ravi lõppu ohutu taasalustada imetamist.

Talidomiid põhjustab sünnidefekte ja loote surma. Kui teile manustatakse Bortezomib SUN'i kombinatsioonis talidomiidiga, peate te järgima talidomiidi rasedusest hoidumise programmi (vt talidomiidi pakendi infolehte).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Bortezomib SUN võib põhjustada väsimust, pearinglust, minestust või nägemise ähmaseks muutumist. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu, kui teil esineb nimetatud häireid; isegi kui teil loetletud häireid ei esine, olge siiski ettevaatlik.

3. Kuidas Bortezomib SUN'i kasutada

Teie arst arvutab välja teie Bortezomib SUN'i annuse vastavalt teie pikkusele ja kehakaalule (kehapindala). Bortezomib SUN'i tavaline algannus on 1,3 mg/m² kehapindala kohta kaks korda nädalas.

Sõltuvalt teie ravivastusest, teatud kõrvaltoimete ilmnemisest ning teie olemasolevatest haigustest (nt maksaprobleemid) võib arst teie annust ja ravitsüklite koguarvu muuta.

Progresseeruv hulgimüeloom

- Kui Bortezomib SUN'i manustatakse eraldi, manustatakse teile intravenoosselt või subkutaanselt 4 Bortezomib SUN'i annust 1., 4., 8. ja 11. päeval, millele järgneb 10-päevane ravivaba periood. See 21-päevane periood (3 nädalat) vastab ühele ravitsüklile. Teile võidakse teha kuni 8 ravitsükli (24 nädalat).

Bortezomib SUN'i võidakse teile manustada ka koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga või deksametasooniga.

- Bortezomib SUN'i manustamisel koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga saate Bortezomib SUN'i intravenoosselt või subkutaanselt 21-päevase ravitsükli jooksul. Pegüleeritud liposomaalset doksorubitsiini manustatakse annuses 30 mg/m² Bortezomib SUN'i 21-päevase ravitsükli 4. päeval intravenoosse infusioonina pärast Bortezomib SUN'i süstimist. Teile võidakse teha kuni 8 ravitsükli (24 nädalat).
- Bortezomib SUN'i manustamisel koos deksametasooniga saate Bortezomib SUN'i intravenoosselt või subkutaanselt 21-päevase ravitsükli jooksul. Deksametasooni suukaudne annus 20 mg manustatakse Bortezomib SUN'i 21-päevase ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9, 11. ja 12.päeval. Teile võidakse teha kuni 8 ravitsükli (24 nädalat).

Eelnevalt ravimata hulgimüeloom

Kui teil ei ole hulgimüeloomi eelnevalt ravitud ja **teile ei sobi** vereloome tüvirakkude siirdamine, saate te Bortezomib SUN'i koos kahe teise ravimi, melfalaani ja prednisooniga.

Sel juhul on ravitsükli kestus 42 päeva (6 nädalat). Teie ravi kestab 9 tsükli (54 nädalat).

- 1. kuni 4. tsükli manustatakse Bortezomib SUN'i kaks korda nädalas: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. ja 32. päeval.
- 5. kuni 9. tsükli manustatakse Bortezomib SUN'i üks kord nädalas: 1., 8., 22. ja 29. päeval. Melfalaani (9 mg/m²) ja prednisooni (60 mg/m²) manustatakse suukaudselt iga tsükli esimese nädala 1., 2., 3. ja 4. päeval.

Kui teil ei ole hulgemüeloomi eelnevalt ravitud ja **teile sobib** vereloome tüvirakkude siirdamine, manustatakse teile Bortezomib SUN'i intravenoosselt või subkutaanselt kas koos deksametasooniga või koos deksametasooni ja talidomiidiga, nn induktsioonravina:

- Bortezomib SUN'i manustamisel koos deksametasooniga saate Bortezomib SUN'i intravenoosselt või subkutaanselt 21-päevase ravitsükli jooksul. Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse Bortezomib SUN'i 21-päevase ravitsükli 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. ja 11. päeval.
Teie ravi kestab 4 tsükli (12 nädalat).
- Kui Bortezomib SUN'i manustatakse koos talidomiidi ja deksametasooniga, on ravitsükli pikkuseks 28 päeva (4 nädalat).
Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse Bortezomib SUN'i ravitsükli 28-päevase 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. ja 11. päeval. Talidomiidi manustatakse suukaudselt annuses 50 mg kuni esimese ravitsükli 14. päevani ning kui ravim on talutav, suurendatakse annust 100 mg-ni päevadel 15...28 ning seejärel võidakse alates teisest ravitsüklist annust suurendada 200 mg-ni ööpäevas.
Teile võidakse teha kuni 6 ravitsükli (24 nädalat).

Eelnevalt ravimata mantelrakuline lümfoom

Kui te ei ole varem saanud mantelrakulise lümfoomi ravi, siis manustatakse Bortezomib SUN'i teile intravenoosselt või subkutaanselt koos ravimitega rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubiin ja prednisoon.

Bortezomib SUN'i manustatakse intravenoosselt või subkutaanselt 1., 4., 8. ja 11. päeval ning sellele järgneb puhkeperiood, mil te ravi ei saa. Ravitsükli kestus on 21 päeva (3 nädalat). Teile võidakse teha kuni 8 ravitsükli (24 nädalat).

Iga 21-päevase Bortezomib SUN'i ravitsükli esimesel päeval manustatakse teile intravenoosete infusioonidena järgmised ravimid.

Rituksimab 375 mg/m², tsüklofosfamiid 750 mg/m² ja doksorubiin 50 mg/m².

Prednisooni antakse suu kaudu annuses 100 mg/m² Bortezomib SUN'i ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

Kuidas Bortezomib SUN'i manustatakse

Seda ravimit manustatakse intravenoosselt või subkutaanselt. Bortezomib SUN'i manustab teile tsütotoksilise ravimite kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja.

Bortezomib SUN'i pulber tuleb enne manustamist lahustada. Seda teeb tervishoiutöötaja. Valmislahus süstitakse kas veeni või naha alla. Veenisisene süste on kiire, kestes 3...5 sekundit. Nahaalused süsted tehakse reide või kõhtu.

Kui teile manustatakse Bortezomib SUN'i rohkem, kui ette nähtud

Kuna seda ravimit manustab teile arst või õde, siis on ebatõenäoline, et seda manustatakse teile liiga palju.

Ebatõenäolise üleannustamise korral jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

Teavitage kohe oma arsti, kui te märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

- lihaskrambid, lihasnõrkus;
- segasus, nägemishäired või nägemise kaotus, pimesus, krambihood, peavalu;
- hingeldus, labajalgade tursed või muutused südame rütmis, kõrge vererõhk, väsimus, minestus;
- kõha ja hingamisraskus või pigistustunne rinnus.

Ravi Bortezomib SUN'iga võib väga sageli põhjustada puna- ja valgeliblede ja vereliistakute arvu vähenemist veres. Seetõttu peate te enne Bortezomib SUN'iga ravi ja ravi ajal tegema regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida verenäitajaid. Teil võib tekkida järgmiste vere vormelementide arvu vähenemine:

- vereliistakud, mistõttu võib suureneda kalduvus verevalumite tekkele või veritsemisele ilma nähtava vigastusega (nt soolte, mao, suu ja igemete veritsemine või ajuverejooks või maksa verejooks);
- punalibled, mis võib põhjustada aneemiat, mille sümptomiteks on väsimus ja kahvatus;
- valgelibled, mis võib teid teha vastuvõtlikumaks infektsioonide või külmetushaiguste suhtes.

Hulgimüeloom

Kui te saate Bortezomib SUN'i hulgimüeloomi raviks, siis võivad teil tekkida järgnevalt loetletud kõrvaltoimed.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 inimesel 10st)

- naha tundlikkus, tuimus, surisemine või põletustunne, või valu kätes või jalgades – tuleneb närvikahjustusest;
- vere punaliblede ja/või valgeliblede arvu vähenemine (vt ülal);
- palavik;
- iiveldus või oksendamine, isutus;
- köhukinnisus koos köhupuhitusega või ilma (võib olla raske);
- köhulahtisus: sel puhul on tähtis, et te jooksite tavalisest rohkem vett. Arst võib teile määrata mõne ravimi köhulahtisuse vastu;
- väsimus (kurnatus), nõrkustunne;
- lihasvalu, luuvalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 10st)

- madal vererõhk, järsk vererõhu langus püstiasendis, mis võib põhjustada minestamist;
- kõrge vererõhk;
- neerutalitluse langus;
- peavalu;
- üldine halb enesetunne, valu, peapööritus, joobnud tunne, nõrkustunne või teadvuskaotus;
- külmavärinad;
- infektsioonid, sh kopsupõletik, hingamisteede infektsioonid, bronhiit, seeninfektsioonid, rögaga köha, gripitaoline haigus;
- võõtohatis (paikneb silmade ümbruses või levib kogu kehal);
- valu rinnus või hingeldus füüsilisel pingutusel;
- erinevat tüüpi lööbed;
- nahasügelus, nahamuhud või kuiv nahk;
- näo õhetus või peenikeste kapillaaride lõhkemine;
- naha punetus;
- liigne vedeliku kadu organismist (dehüdratsioon);
- kõrvetised, köhupuhitus, rõhatised, liigsed soolegaasid, kõhuvalu, soolte või mao verejooks;
- maksatalitluse muutused;
- suuõõne ja huulte valulikkus, suukuivus, suuõõne haavandid või kurguvalu;
- kaalulangus, maitsetundlikkuse kadu;
- lihaskrambid, lihasspasmid, lihasnõrkus, valu jäsemetes;
- hägune nägemine;
- silma välimise kihi infektsioonid ja silmalau sisemise pinna infektsioonid (konjunktiviit);
- ninaveritsused;
- unehäired või uinumisraskused, higistamine, ärevus, meeleolu kõikumine, masendustunne, rahutus või agiteeritus, vaimse seisundi muutused, desorienteeritus;
- tursed kehal, sh silmade ümber ja teistes kehaosades.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 100st)

- südamepuudulikkus, südameinfarkt, valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, kiirenenud või aeglustunud südame löögisagedus;
- neerupuudulikkus;
- veenipõletik, verehüüvete moodustumine veenides või kopsudes;
- vere hüübimise probleemid;
- vereringehäired;
- südamepauna põletik või vedeliku kogunemine südame ümber;
- infektsioonid, sh kuseteede infektsioonid, gripp, herpesviirusinfektsioonid, kõrva infektsioonid ja tselluliit;
- veri väljaheites, limaskestade veritsemine, nt suus, tupes;
- tserebrovaskulaarsed häired;
- halvatus, krambihood, kukkumine, liigutushäired, meeleelundite tundlikkuse kõrvalekalded, muutunud või vähenenud tundlikkus (aistingud, kuulmine, maitsmine, lõhnataju), tähelepanuhäired, värisemine, tõmblused;
- artriit, sh sõrme-, varba- ja lõualigeste põletik;
- häired kopsudes, mille tõttu organism ei saa piisavalt hapnikku. Siia kuuluvad näiteks hingamisraskus, hingeldus, füüsilise koormusega tekkiv hingeldus, pindmiseks, raskeks muutunud hingamine või hingamisseiskus, vilisev hingamine;
- luksumine, kõnehäired;
- suurenenud või vähenenud uriinieritus (tuleneb neerukahjustusest), urineerimise valulikkus või vere/valgu sisaldus uriinis, vedeliku peetus organismis;
- teadvustaseme muutused, segasus, mäluhäired või mälukaotus;
- ülitundlikkus;
- kuulmislangus, kurtus või kohin kõrvades, ebamugavustunne kõrvades;
- hormonaalsed häired, mis võivad mõjutada soolade ja vee imendumist;
- kilpnäärme ületalitlus;
- võimetus toota piisavalt insuliini või resistentsus normaalse insuliinitaseme juures;
- silmaärritus või silmapõletik, liiga niisked silmad, silmade valulikkus, kuivsilmsus, silmainfektsioonid, külm silmalaul (rahetera), punased ja paistes silmalaud, eritis silmast, nägemishäired, verevalum silmas;
- lümfisõlmede turse;
- liigeste või lihaste jäikus, raskustunne, valu kubemes;
- juuste väljalangemine ja juuste tekstuursed muutused;
- allergilised reaktsioonid;
- punetus või valu süstekohas;
- valu suuõõnes;
- suu infektsioonid või põletik, haavandid suus, söögitorus, maos ja sooltes, millega mõnikord kaasnevad valu või verejooks, soole motoorika häired (sh soolesulgus), ebamugavustunne kõhus või söögitorus, neelamisraskused, veriokse;
- nahainfektsioonid;
- bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid;
- hambainfektsioon;
- kõhunäärme põletik, sapijuha ummistus;
- valu genitaalides, probleemid erektsiooniga;
- kehakaalu suurenemine;
- janu;
- hepatiit;
- süstekoha või süstevahendiga seotud kahjustused;
- nahareaktsioonid ja nahakahjustused (mis võivad olla rasked ja eluohtlikud), nahahaavandid;
- verevalumid, kukkumised ja vigastused;
- veresoontepõletik või hemorraagia, mis võib ilmneda väikeste punaste või punakaslillade täppidena (tavaliselt jalgadel) kuni suurte sinikalaadsete laikudena kudedes või naha all;
- healoomulised tsüstid;
- raskekujuline pöörduv ajuhaigus, mille korral esinevad krambid, kõrge vererõhk, peavalud, väsimus, segasus, pimedaks jäämine või muud nägemishäired.

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 1000st)

- südameprobleemid, sh südameinfarkt, stenokardia;
- tõsine närvipõletik, mis võib põhjustada halvatus ja hingamisraskust (Guillain-Barré sündroom);
- õhetus;
- veenide värvuse muutus;
- seljanärvipõletik;
- kõrvaprobleemid, verejooks kõrvast;
- kilpnäärme alatalitus;
- Budd-Chiari sündroom (kliinilised sümptomid, mis on tingitud maksaveenide ummistusest);
- sooletegevuse muutused või kõrvalekalded;
- ajuverejooks;
- naha ja silmade muutumine kollaseks (ikterus);
- tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline šokk), mille nähtudeks võivad olla hingamisraskus, valu rinnus või pigistus rinnus ja/või pearinglus/minestustunne, tugev nahasügelus või kõrgenenud muhud nahal, näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamisraskust, kollaps;
- rinnanäärmete häired;
- tuperebendid;
- genitaalide tursed;
- võimetus taluda tarbitud alkoholi;
- kõhnumine või kehamassi langus;
- suurenenud söögiisu;
- fistul;
- liigese efusioon;
- liigesekapsli tsüstid (sünoviaaltsüstid);
- luumurrud;
- lihaskiudude lagunemine, mis viib teiste tüsistusteni;
- maksaturse, maksa verejooks;
- neeruvähk;
- psoriaasilaadne nahahaigus;
- nahavähk;
- naha kahvatus;
- vereliistakute või plasmarakkude (teatud valgete vereliblede) hulga suurenemine;
- verehüüve väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia);
- ebanormaalne reaktsioon vereülekandele;
- osaline või täielik nägemise kaotus;
- vähenenud sugutung;
- süljevool;
- punnis silmad;
- tundlikkus valguse suhtes;
- kiire hingamine;
- valu pärasooles;
- sapikivid;
- song;
- vigastused;
- rabedad või nõrgad küüned;
- ebanormaalsed valguladestused elutähtsates organites;
- kooma;
- soole haavandid;
- hulgiorganpuudulikkus;
- surm.

Mantelrakuline lümfoom

Kui te saate Bortezomib SUN'i koos teiste ravimitega mantelrakulise lümfoomi raviks, siis võivad teil tekkida järgnevalt loetletud kõrvaltoimed.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 inimesel 10st)

- kopsupõletik;
- söögiisu kaotus;
- naha tundlikkus, tuimus, surisemine või põletustunne, või valu kätes või jalgades – tuleneb närvikahjustusest;
- iiveldus ja oksendamine;
- kõhulahtisus;
- suuhaavandid;
- kõhukinnisus;
- lihasvalu, luuvalu;
- juuste väljalangemine ja juuste tekstuursed muutused;
- väsimus, nõrkustunne;
- palavik.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 10st)

- vöötohatis (kas silmade piirkonnas või kogu kehale levinud);
- herpesviirusinfektsioonid;
- bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid;
- hingamisteede infektsioonid, bronhiit, rögane köha, gripilaadne haigus;
- seeninfektsioonid;
- ülitundlikkus (allergiline reaktsioon);
- võimetus toota piisavalt insuliini või resistentsus normaalse insuliinitaseme juures;
- vedelikupeetus;
- uinumisraskused või unehäired;
- teadvuse kaotus;
- muutunud teadvuse tase, segasus;
- pearinglustunne;
- kiirenenud südamelöögisagedus, kõrge vererõhk, higistamine;
- nägemishäired, hägune nägemine;
- südamepuudulikkus, südamerabandus, valu rinnus, ebamugavustunne rindkeres, südamelöögisageduse kiirenemine või aeglustumine;
- kõrge või madal vererõhk;
- järsk vererõhu langus püstitõusmisel, mis võib põhjustada minestamist;
- hingeldus pingutusel;
- köha;
- luksumine;
- helin kõrvus, ebamugavustunne kõrvas;
- veritsus sooltest või maost;
- kõrvetised;
- kõhuvalu, puhitus;
- neelamisraskus;
- mao ja soolte infektsioon või põletik;
- maovalu;
- suu või huulte valulikkus, kurguvalu;
- maksafunktsiooni häired;
- nahasügelus;
- nahapunetus;
- lööve;
- lihasspasmid;
- kuseteede infektsioon;
- valu jäsemetes;
- keha tursumine, kaasa arvatud silmad jm kehaosad;

- külmavärinad;
- punetus ja valu süstekohal;
- üldine halb enesetunne;
- kehakaalu langus;
- kehakaalu suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 100st)

- hepatiit;
- raske allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon), mille nähtudeks võivad olla hingamisraskus, valu või pigistus rinnus ja/või minestus/pearinglustunne, tugev nahasügelus või kubliline lööve nahal, näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamisraskust, kollaps;
- liigutushäired, halvatus, tõmbused;
- peapööritus;
- kuulmislangus, kurtus;
- häired kopsudes, mille tõttu organism ei saa piisavalt hapnikku. Siia kuuluvad näiteks hingamisraskus, hingeldus, füüsilise koormusega tekkiv hingeldus, pindmiseks, raskeks muutunud hingamine või hingamisseiskus, vilisev hingamine;
- verehüübed kopsudes;
- naha ja silmade kollasus (ikterus)
- külm silmalaul (rahetera), punased ja paistes silmalaud.

Harva esinevad kõrvaltoimed (esinevad kuni 1 inimesel 1000st)

- verehüübe väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia);
- tõsine närvipõletik, mis võib põhjustada halvatust ja hingamisraskust (Guillain-Barré sündroom).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitamissüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bortezomib SUNi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja välispakendil pärast „Kõlblik kuni:“.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ära kasutada kohe pärast valmistamist. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei kasutata kohe, vastutab valmislahuse säilitusaja ja –tingimuste eest kasutaja. Siiski on manustamiskõlblikuks muudetud lahus enne manustamist stabiilne kuni 8 tundi temperatuuril kuni 25 °C, hoituna originaalviaalis ja/või süstlas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitusaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi.

Bortezomib SUN on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bortezomib SUN sisaldab

- Toimeaine on bortesomiib. Iga viaal sisaldab 3,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).
- Teine koostisosa on mannitool (E421).

Lahus intravenoosseks manustamiseks:

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml intravenooset süstelahust 1 mg bortesomiibi.

Lahus subkutaanseks manustamiseks:

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml subkutaanset süstelahust 2,5 mg bortesomiibi.

Kuidas Bortezomib SUN välja näeb ja pakendi sisu

Bortezomib SUN 3,5 mg süstelahuse pulber on valge kuni kollakasvalge pulber või kook.

Iga Bortezomib SUNi karp sisaldab helerohelise alumiiniumkorgiga suletud 10 ml läbipaistvat klaasviaali, mis on läbipaistvas blisterpakendis. Viaale pakutakse koos plastkaitsega (ümbris) või ilma.

Müügiloa hoidja ja tootja

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/

Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/

Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/

Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/

Nīderlandē/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

tel. +49 (0) 214 403 99 0

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

España

tel. +34 93 342 78 90

France

Ranbaxy Pharmacie Generiques
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

1. ETTEVALMISTAMINE INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

Märkus. Bortezomib SUN on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb seda käsitseda ja ette valmistada ettevaatusega. Soovitatav on kasutada kindaid ja teisi kaitsvaid riidesemeid, takistamaks ravimi sattumist nahale.

RAVIMI KÄSITSEMISEL PEAB RANGELT JÄRGIMA ASEPTIKA NÕUDEID, KUNA BORTEZOMIB SUN EI SISALDA SÄILITUSAINEID.

- 1.1 **3,5 mg viaali ettevalmistamine: lisage ettevaatlikult 3,5 ml** steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust Bortezomib SUN'i pulbrit sisaldavasse viaali, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

Saadud valmislahuse kontsentratsioon on 1 mg/ml. Lahus on läbipaistev ja värvitu, lõplik pH 4...7. Valmislahuse pH-d ei ole vaja kontrollida.

- 1.2 Enne manustamist kontrollige visuaalselt lahust, et selles ei esineks mittelahustunud osakesi ja värvuse muutusi. Kui märkate värvuse muutust või mittelahustunud osakesi, tuleb lahus minema visata. Kontrollige kindlasti viaalilt ravimi kontsentratsiooni, et **intravenoosselt manustatav** annus oleks korrektne (1 mg/ml).
- 1.3 Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on säilitusainevaba ja seda tuleb kasutada kohe pärast valmistamist. Siiski on manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 8 tunni vältel temperatuuril 25 °C, kui ravimit hoitakse originaalviaalis ja/või süstlas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitusaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei kasutata kohe, on valmislahuse säilitusaeg ja -tingimused kasutaja vastutusel.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kaitsmine valguse eest ei ole vajalik.

2. MANUSTAMINE

- Pärast lahustamist tõmmake süstlasse sobiv kogus ettevalmistatud lahust vastavalt arvestuslikule annusele, mille aluseks on patsiendi kehapindala.
- Enne kasutamist kontrollige süstlas oleva ravimi annust ja kontsentratsiooni (kontrollige, et süstlal oleks märged intravenoosse manustamise kohta).
- Süstige lahus 3...5 sekundi jooksul veenisisese süstina (boolusena) läbi perifeerse või tsentraalse intravenoosse kateetri.
- Loputage veenisisest kateetrit steriilse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega.

Bortezomib SUN'i 3,5 mg süstelahuse pulber ON ETTE NÄHTUD SUBKUTAANSEKS VÕI INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS. Ärge kasutage teisi manustamisteid. Intratekaalne manustamine on põhjustanud surmajuhtusid.

3. HÄVITAMINE

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu allesjäänud lahus tuleb ära visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ainult 3,5 mg viaali võib manustada subkutaanselt nagu allpool kirjeldatud.

1. ETTEVALMISTAMINE SUBKUTAANSEKS MANUSTAMISEKS

Märkus. Bortezomib SUN on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb seda käsitseda ja ette valmistada ettevaatusega. Soovitav on kasutada kindaid ja teisi kaitsvaid riidesemeid, takistamaks ravimi sattumist nahale.

RAVIMI KÄSITSEMISEL PEAB RANGELT JÄRGIMA ASEPTIKA NÕUDEID, KUNA BORTEZOMIB SUN EI SISALDA SÄILITUSAINEID.

- 1.1 **3,5 mg viaali ettevalmistamine: lisage ettevaatlikult 1,4 ml** steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust Bortezomib SUN'i pulbrit sisaldavasse viaali, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult vähem kui 2 minutiga.

Saadud valmislahuse kontsentratsioon on 2,5 mg/ml. Lahus on läbipaistev ja värvitu, lõplik pH 4...7. Valmislahuse pH-d ei ole vaja kontrollida.

- 1.2 Enne manustamist kontrollige visuaalselt lahust, et selles ei esineks mittelahustunud osakesi ja värvuse muutusi. Kui märkate värvuse muutust või mittelahustunud osakesi, tuleb lahus minema visata. Kontrollige kindlasti viaalilt ravimi kontsentratsiooni, et **subkutaanselt** manustatav annus oleks korrektne (2,5 mg/ml).
- 1.3 Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on säilitusainevaba ja seda tuleb kasutada kohe pärast valmistamist. Siiski on manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsustõestatud 8 tunni vältel temperatuuril 25 °C, kui ravimit hoitakse originaalviaalis ja/või süstlas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitusaeg ei tohi enne manustamist ületada kokku 8 tundi. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei kasutata kohe, on valmislahuse säilitusaeg ja -tingimused kasutaja vastutusel.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kaitsmine valguse eest ei ole vajalik.

2. MANUSTAMINE

- Pärast lahustamist tõmmake süstlasse sobiv kogus ettevalmistatud lahust vastavalt arvestuslikule annusele, mille aluseks on patsiendi kehapindala.
- Enne kasutamist kontrollige süstlas oleva ravimi annust ja kontsentratsiooni (kontrollige, et süstlal oleks märges subkutaanse manustamise kohta).
- Süstige lahus 45...90-kraadise nurga all subkutaanselt.
- Ettevalmistatud lahus manustatakse subkutaanselt (vasemasse või paremasse) reide või kõhtu (vasakule või paremale).
- Süstekohti tuleb pidevalt vahetada.
- Kui pärast Bortezomib SUN'i subkutaanset süstimist tekib lokaalne süstekoha reaktsioon, on soovitatav kas manustada subkutaanselt vähem kontsentreeritud Bortezomib SUN'i lahust (kontsentratsiooniga 1 mg/ml senise 2,5 mg/ml asemel) või minna üle intravenoossele manustamisele.

Bortezomib SUNi 3,5 mg süstelahuse pulber ON ETTE NÄHTUD SUBKUTAANSEKS VÕI INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS. Ärge kasutage teisi manustamismeid. Intratekaalne manustamine on põhjustanud surmajuhtusid.

3. HÄVITAMINE

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu allesjäänud lahus tuleb ära visata.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.